UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER. — FACULTÉ DE PHARMACIE N° 128

DOSAGES

DES PRINCIPES ACTIFS dans les DROGUES

Servant à obtenir quelques extraits alcooliques

(avec l'alcool à 60°)

ÉTUDE SPÉCIALE DE LA COLA

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 21 Février 1923

PAR

G. BLONDET-DESBORDES

PHARMACIEN DE 1re CLASSE

EX-PRÉPARATEUR DE CHIMIE

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : MM. ASTRUC, Professeur, *Président.*
TARBOURIECH, Professeur, } *assesseurs*
CANALS, chargé d'agrégation. }

Marcel CATTIER
ÉDITEUR
TOURS
1923

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535710_0069

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER. — FACULTÉ DE PHARMACIE N° 128

DOSAGES
DES PRINCIPES ACTIFS dans les DROGUES

Servant à obtenir quelques extraits alcooliques
(avec l'alcool à 60°)

ÉTUDE SPÉCIALE DE LA COLA

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
Le 21 Février 1923

PAR

G. BLONDET-DESBORDES

PHARMACIEN DE 1re CLASSE
EX-PRÉPARATEUR DE CHIMIE

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : MM. ASTRUC, Professeur, *Président.*
TARBOURIECH, Professeur. } *assesseurs*
CANALS, chargé d'agrégation. }

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Marcel CATTIER
ÉDITEUR
TOURS
1923

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM. G. MASSOL (✻ I. P. ✪) . . . *Doyen.*
A. ASTRUC (I. P. ✪) . . . . *Assesseur.*
GILLET (✻, ⚷, ✙, ✪). . . . *Secrétaire.*
GOT (I.P.✪) et IZARD (I.P.✪) *Secrétaires honoraires.*

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (✻, I. P. ✪). . . *Physique appliquée.*
H. IMBERT (I. P. ✪) . . . . *Analyse chimique.*
H. FONZES-DIACON (✻ I.P.✪) *Chimie minérale.*
A. ASTRUC (I. P. ✪) . . . . *Pharmacie galénique et industrielle.*
HOLLANDE (I. P. ✪) . . . . . *Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*
P.-J. TARBOURIECH (✻, I P ✪) *Chimie organique.*
A. JUILLET (I. P. ✪) . . . . *Matière médicale.*

PROFESSEUR HONORAIRE

M. F. JADIN (✻, I. P. ✪), Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

MM. L. COURCHET (✻, I. P. ✪) et ASTRE (I. P. ✪).

CHARGÉS DE COURS

MM. H. IMBERT (I. P. ✪). . . . *Toxicologie.*
A. ASTRUC (I. P. ✪) . . . . *Hydrologie.*
P.-J. TARBOURIECH (✻, I P ✪) *Chimie biologique.*
A. JUILLET (I. P. ✪). . . . . *Zoologie.*
M.-A. FAUCON (✻, A. ✪). . *Pharmacie chimique.*
E. CANALS . . . . . *Botanique cryptogamique.*
M. EMBERGER. . . . . *Botanique.*
MOYE, pr. Fac. Droit (✻, I.P.✪) *Législation pharmaceutique.*

AGRÉGÉS

MM. M.-A. FAUCON (✻, A. ✪).
E. CANALS, chargé d'agrégation.
L. EMBERGER, chargé d'agrégation.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. M.-A. FAUCON (✻, A. ✪). . . *Physique.*
L. FARÉ (A. ✪). . . . . *Chimie et Pharmacie.*
E. DALMIER . . . . . *Histoire naturelle.*

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les thèses ou synthèses qui lui sont présentées.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ASTRUC

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TARBOURIECH

A MONSIEUR CANALS
DOCTEUR ÈS-SCIENCES
CHARGÉ D'AGRÉGATION

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE TOURS.

MEIS ET AMICIS

Montpellier, 1922.
G. B.-D.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Table des Matières	XI
Avant-propos	XIII
Introduction	XIV
Première Partie (*Bibliographie*)	XV
Chapitre I. Cascara Sagrada	2
Chapitre II. Cola	7
Chapitre III. Hamamélis virginica	21
Chapitre IV. Hydrastis canadensis	23
Chapitre V. Quinquina	29
Chapitre VI. Salsepareille	55
Chapitre VII. Scille	57
Chapitre VIII. Valériane	59
Deuxième partie (*Etude spéciale de la Cola*)	63
Chapitre I. (Etude de quelques méthodes de dosage de la poudre	65
Chapitre II. (Richesse des extraits alcooliques commerciaux	77
Conclusions générales	81
Index bibliographique (1)	85

(1) Remarque. — *Les chiffres gras rencontrés au cours du texte renvoient à l'*Index bibliographique.

AVANT-PROPOS

Monsieur le Professeur ASTRUC,

Arrivé au terme de mes études pharmaceutiques, que j'ai tenu à compléter par une Thèse de Doctorat, qu'il me soit permis de vous adresser l'expression de ma très vive gratitude. Merci, mon cher Maître, tout d'abord de l'enseignement véritablement pharmaceutique *que vous m'avez donné. Merci aussi des idées générales qui ont guidé ce modeste travail sur quelques drogues à alcaloïdes.*

En me proposant ce sujet, vous avez voulu affirmer l'importance qu'il faut attacher à cet ordre de connaissances. Depuis l'importante découverte de PELLETIER *et* CAVENTOU, *qui nous présentent la quinine en* 1820, *ils sont légion, les pharmaciens et les chimistes, qui cherchèrent, dans l'immense champ de la Matière Médicale, à déterminer pour chaque drogue le ou les principes actifs.*

Et nous voyons aujourd'hui nombreux, dans notre Thérapeutique, ces sels qu'on substitue toujours à la plante elle-même, comme l'ésérine, ou auxquels on imputât de suite, trop vite, l'activité thérapeutique d'une forme pharmaceutique, comme l'infusion de digitale.

Je tiens ici à saluer la mémoire de ces deux chercheurs français, qui mirent à la disposition de la Faculté un si précieux médicament.

Je n'aurai garde d'oublier, dans l'assurance de ma gratitude, M. le Professeur TARBOURIECH *qui voulut bien faire partie de mon Jury de Thèse.*

Je remercie chaleureusement aussi M. CANALS, *Docteur ès-sciences, chargé d'agrégation, qui, au cours de mes recherches, ne me ménagea ni les conseils, ni les remarques, malgré l'importance de ses travaux personnels.*

Que mes maîtres de la Faculté de Pharmacie de Montpellier et de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Tours trouvent ici l'hommage de ma profonde reconnaissance.

Montpellier, 1922.

G. B.-D.

INTRODUCTION

Mon travail débute par un exposé bibliographique de la question. Je signale et résume les procédés de dosage qui ont été appliqués par les Auteurs depuis une vingtaine d'années aux extraits alcooliques à 60° et aux drogues servant à les obtenir.

La Deuxième Partie est consacrée à l'étude spéciale de la Cola. J'examine d'abord quelques-unes des méthodes proposées pour doser la poudre. Puis j'étudie la teneur alcaloïdique d'un certain nombre d'extraits de Cola de provenances diverses (pharmacies ou usines), en employant la bonne méthode que préconise le Codex.

Je termine par un chapître de « Conclusions Générales » qui résume celles qu'on peut voir à la fin de chaque paragraphe.

PREMIÈRE PARTIE

MÉTHODES PARTICULIÈRES

employées pour le

DOSAGE des ALCALOÏDES dans les EXTRAITS OFFICINAUX

Préparés avec l'alcool à 60°

et dans les végétaux servant à les obtenir

Je donne ici les méthodes de dosage qui sont particulières au Cascara Sagrada, à la Cola, à l'Hamamélis virginica, à l'Hydrastis canadensis, au Quinquina, à la Salsepareille, à la Scille et à la Valériane ; j'expose aussi les méthodes de titrage appliquées aux extraits de ces plantes. Ce sont toutes les drogues dont l'extrait officinal est obtenu avec l'alcool à 60°.

Les méthodes générales, données pour le dosage des principes actifs dans les végétaux, sont applicables à presque tous ceux-ci. Mais un exposé vient d'en être fait par mon collègue R. Bordier dans sa thèse de Doctorat en Pharmacie et je renvoie le lecteur à ce travail (**5**), pour ces questions plus générales.

Méthodes particulières employées pour le dosage des Alcaloïdes dans les extraits officinaux préparés avec l'alcool à 60° et dans les végétaux servant à les obtenir.

CHAPITRE PREMIER

CASCARA SAGRADA

Dohme et Engelhart (**21**) en 1898 épuisent la poudre par le chloroforme et en retirent 7 gr. 50 % d'une huile gris brunâtre à forte odeur sui generis, qui, reprise par l'acool à 80°, donne 27 % d'une masse brunâtre contenant de la *purshianine*. Ces auteurs auraient séparé cette purshianine sous forme de cristaux rougeâtres.

Tshirsch (**67**) en 1904 donne une méthode colorimétrique dosant l'ensemble des principes actifs dans les drogues purgatives du groupe de la rhubarbe : 0 gr. 50 de la drogue sont traités pendant quinze minutes d'ébullition dans un réfrigérant à reflux par 50c.c. de SO^4H^2 dédoublé. Après refroidissement, la liqueur est traitée par 50c.c. d'éther et on répète cet épuisement jusqu'à ce que l'éther ne se colore plus en rose par addition de KOH. La liqueur aqueuse, séparée de l'éther, est portée quinze minutes à l'ébullition, puis traitée par 50c.c. d'éther qu'on réunit aux autres quantités d'éther. Les liqueurs éthérées sont agitées avec 200c.c. de lessive de potasse à 5 %, puis par des quantités moindres de liqueur alcaline jusqu'à non coloration de celle-ci. Les liqueurs alcalines sont portées à 500c.c. et 100c.c. de cette solution sont dilués au litre.

On compare alors la teinte du liquide obtenu avec celle que donne un milligramme d'émodine pure de l'aloès, dissous dans un litre d'eau distillée légèrement alcaline. On évalue en émodine.

Warin (**71**) donne en 1905 un procédé colorimétrique, basé également sur la réaction de Borntrager : 0 gr. 50 de poudre sont traités dans un flacon de 125c.c. par 50c.c. de lessive de soude à 2 %. On laisse quarante-huit heures en contact en agitant souvent. On filtre et on dose au colorimètre de Dubosc en comparant avec une colonne de 5 $^{m}/^{m}$ de hauteur d'une solution au 1/10.000° d'émodine pure.

Le chiffre trouvé lui paraissant faible, l'auteur pense à opérer sur 0 gr. 50 de poudre soumis pendant deux heures à 100° à l'action de SO^4H^2 à 2 %. Ensuite il épuise par l'éther et reprend par la lessive de soude à 2 %. Il dose enfin colorimétriquement comme ci-dessus.

Le colorimètre n'est d'ailleurs pas indispensable. En effet (**72**), le rose et le vert sont complémentaires et, superposés, ne laissent passer qu'une lumière incolore. L'auteur prend comme liqueur verte une solution de nickel pur dans l'eau régale et il établit qu'à volumes égaux et dans des tubes isodiamétriques, 1 gr. de nickel neutralise la couleur rose donnée par les alcalis à 1 milligramme d'émodine.

Hooper A. Jowett (**37**), la même année, prétend que la *Cascarine* de Leprince (**46**) et la *Purshianine* de Dohme et Engelhart seraient des produits impurs et il extrait ainsi le principe actif :

La solution aqueuse de l'extrait alcoolique est traitée par l'acétate neutre de plomb. On filtre, on défèque au sous-acétate de plomb. Le précipité obtenu est mis en suspension dans l'eau et traité par un courant d'H^2S. On évapore et on reprend par l'éther acétique. On a par évaporation le principe actif ; c'est un résidu foncé, soluble dans l'eau et dans l'alcool, ne fournissant d'ailleurs pas de substance cristallisée.

En 1909, la Société d'Industrie Chimique de Bâle prend

un brevet (1) pour la préparation d'un principe actif vingt fois plus énergique que l'écorce et qu'on obtient ainsi :

On précipite complètement les extraits aqueux ou alcoolique par l'acétate neutre et le sous-acétate de plomb. On filtre et on lave plusieurs fois le précipité. Le filtratum et les eaux de lavage réunis sont traités par un excès de sous-acétate de plomb et d'ammoniaque, ce qui précipite le principe actif. Celui-ci, soigneusement lavé, est mis en suspension dans l'eau et on traite par l'H^2S. On chasse l'H^2S et on évapore à sec dans le vide jusqu'à obtention d'un résidu qui est vraisemblablement un glucoside.

En 1913, Daels (**10**) dose les anthraglucosides du Cascara en deux phases :

1°. — Les oxyméthylanthraquinones libres sont enlevées par un lessivage chloroformique à l'ébullition pendant quinze minutes dans un réfrigérant ascendant. Le chloroforme est épuisé par une ou plusieurs agitations dans une ampoule à décantation avec de la lessive de soude à 5 % qui s'empare des glucosides. On les libère par une addition suffisante d'HCL et on les reprend par le chloroforme qu'on filtre et distille. Le résidu est séché à 70° et pesé.

2°. — Pour abandonner ses glucosides combinés, la poudre de Cascara doit être hydrolisée par deux heures et demie d'ébullition dans le chloroforme, additionné de SO^4H^2 à 25 %. Après refroidissement, une partie du chloroforme filtré est lavée par une solution de bisulfite de soude, puis par de l'eau chlorydrique. Le chloroforme est enfin distillé. On sèche et pèse comme au 1°.

L'auteur compare (**11**) sa méthode avec celle qu'avait donnée Tshirsch en 1904. Il prétend agir dans de meilleures conditions, car il évite l'action de SO^4H^2 bouillant et opère à une température plus basse — 65° environ.

En 1921, Maurin (**48**) combine les méthodes de Tshirsch

(1) Brevet allemand N° 207.550 de la Société d'Industrie Chimique de Bâle (Journal de Pharmacie et de Chimie [67], T. 29, P. 532, 1909, d'après Pharm. Zeït, P. 269, 1909.)

(**68**) et de Daels, bénéficiant ainsi de la précision de celle-ci et de la faculté technique de l'autre :

On introduit dans un ballon de 250c.c. à fond plat 1 gr. de poudre très fine, 25c.c. de SO^4H^2 à 20 % et 100c.c. de chloroforme. On fait bouillir deux heures au B.-M., avec un réfrigérant ascendant et en agitant de temps en temps. Après refroidissement, le chloroforme, *qui s'est ainsi emparé de toutes les oxyméthylanthraquinones (libres et combinées)*, est séparé du mélange. On y joint 20c.c. de chloroforme qui ont servi à laver la solution acide. On en récupère les neuf dixièmes environ par distillation et le reste est agité avec 100c.c. de KOH à 5 %. On recommence une ou plusieurs fois. avec 50c.c. de KOH, ce lavage alcalin (jusqu'à non coloration). Les liqueurs alcalines réunies sont portées au litre et on en compare la teinte avec une solution titrée d'émodine dans l'eau distillée alcalinisée par 5 % de KOH. Ce procédé, plus rapide que la méthode pondérale, donne des résultats suffisamment approchés pour la pratique.

Enfin, récemment Daels (**12**) pose une question intéressante au sujet des principes actifs des drogues purgatives. Il pense que l'oxyméthylanthraquinone y est associée à d'autres principes qui interviennent pour augmenter son activité. Il a étudié spécialement à ce point de vue le *Cascara Sagrada* et il a déterminé les glucosides anthraquinoniques contenus dans l'extrait de cette écorce. Il a trouvé 55 % de glucosides, de l'émodine, de l'isoémodine, du tanin ; il n'y a pas rencontré d'acide chrysophanique. La plupart de ces principes n'étant pas purgatifs, l'auteur attribue l'action thérapeutique à une *diastase*, qui agirait en dédoublant peu à peu les glucosides anthraquinoniques dans le tube digestif. A l'appui de cette hypothèse, il dit avoir constaté que *l'émulsine*, enzyme très puissant, augmente l'activité du Cascara d'une façon considérable.

CHAPITRE II

COLA

En 1893, Heckel (**36**), dans son étude pharmacologique des diverses Colas, préconise, de concert avec Schlagdenhauffen, le procédé de dosage suivant :

Il chauffe au B.-M. dans une capsule un mélange de poudre et de chaux, délayées dans l'eau. Puis, après dessication, il lessive au chloroforme pendant plusieurs heures ce mélange, en utilisant le Soxhlet. Il distille la solution chloroformique, qui abandonne des cristaux de caféine et de théobromine, un peu jaunis par des matières grasses. Il reprend par l'eau bouillante, sépare les matières grasses par filtration et évapore au B.-M. dans une capsule tarée. Il recueille ainsi des cristaux qu'il sèche à 100° et pèse.

L'année 1896 est fertile en littérature sur la question : Dohme et Engelhart, Georges, Gomberg, Jean, Carles et Delacour font en même temps l'exposé de leurs recherches.

Dohme et Engelhart (**22**) indiquent deux procédés de dosage de la caféine dans la poudre :

1°. — On épuise dans un Soxhlet la poudre par le chloroforme au B.-M. Le résidu, mêlé à de la magnésie et à du sable, est évaporé à siccité. Ce mélange est ensuite traité une demi-heure au B.-M. par le chloroforme à ébullition. On filtre après refroidissement dans un flacon taré, on évapore au B.-M., on sèche et on pèse ainsi un produit jaunâtre.

2°. — Le second procédé est plus avantageux à tous points de vue. La poudre est traitée 3 heures au B.-M. dans un Erlenmeyer par de l'eau alcoolisée. Après refroidissement, on filtre et on évapore au B.-M. Le résidu est mêlé à de la magnésie calcinée et du sable. On termine comme au 1°.

Georges (**28**), utilisant des solutions aqueuses au centième

de benzoate ou cinnamate ou salicylate de soude, lixivie 5 gr. de poudre mélangée à du sable fin. Le liquide incolore recueilli est réduit à 50c.c. par chauffage au B.-M., puis filtré dans une boule à décantation. La caféine est extraite par trois ou quatre traitements au chloroforme qui laisse, par évaporation ou distillation, une caféine très pure.

Gomberg (**29**) précipite les alcaloïdes par la solution iodo-iodurée qu'avait proposée Wagner comme réactif des alcaloïdes. *Pour la caféine, la précipitation n'a pas lieu en milieu neutre, mais est complète en milieu faiblement acide* (*à l'aide d'HCL*). Il se forme un iodhydrate de periodure de caféine cristallisé en aiguilles héxagonales, que l'eau décompose d'ailleurs avec départ d'iode. Il traite donc par un excès de réactif et titre l'Iode restant par l'hyposulfite de soude. Si la solution renferme d'autres alcaloïdes, — c'est le cas de la Cola —, on fait une première détermination en milieu neutre. Dans ce cas, la caféine ne précipite pas. Un second dosage en milieu chlorhydrique permet de l'évaluer par différence.

Jean (**38**) dose la caféine plus la théobromine dans la poudre par le procédé Chodat et Chuit : il mélange un poids connu de poudre préalablement desséchée à un lait de chaux, puis sèche à l'étuve ; il épuise par le chloroforme et évapore le solvant qui a dissout les alcaloïdes et les matières grasses. Il reprend par l'eau bouillante et filtre pour séparer les matières grasses. Il évapore l'eau qui laisse les cristaux de caféine et de théobromine. Il sèche à 105° et pèse.

Pour doser la *kolanine*, il enlève les deux alcaloïdes d'abord, comme ci-dessus à un mélange de poudre de Cola et de lait de chaux. Puis il passe la poudre au Soxhlet avec de l'alcool à 90°, qui dissout en plus de la kolanine le tanin et la matière colorante. Il évapore l'alcool au B.-M., reprend le résidu par de l'eau bouillante qui respecte la kolanine insoluble. Il filtre sur un filtre taré qu'il lave à l'eau chaude, sèche et pèse.

Carles (**6**) examine quelques points du procédé de dosage qu'avait préconisé Heckel (1) et conclue ce qui suit :

(1) Voir plus haut page 7

a) La texture très compacte de la poudre demande une pulvérisation d'un grain uniforme et d'une grande finesse (Tamis de soie N° o).

b) Il ne faut pas dépasser l'état de siccité apparente. La dose d'humidité optimum est de o gr. 25 environ pour 10 gr. de poudre mise en œuvre.

c) La lixiviation au Soxhlet peut être utilement remplacée par une décoction chloroformique dans un matras de 100c.c., surmonté d'un simple tube de 1m. de long et chauffé au B.-M.

d) L'adjonction d'un alcali est indispensable. On peut employer la chaux ou l'ammoniaque — le rendement est analogue — et elles agissent chimiquement d'abord en décomposant le Rouge de Kola, mécaniquement ensuite en détruisant la structure cornée de la Noix, ce qui facilite l'action du chloroforme.

e) Le chloroforme pourrait être utilement remplacé par un mélange alcoolo-chloroformique. En effet l'alcool à 94° qu'il préconise agit directement sur la kolanine et maintient la masse au point d'hydration voulu. Ce mélange a pour formule : Chloroforme 100 gr., Alcool à 94° 20 gr.

f) Le savon calcaire formé par la chaux sur la poudre et des matières céréo-résineuses majorent les résultats. Il faut faire intervenir un peu d'eau sulfurique à 1 %.

g) Enfin l'étuve à 100° fournit une dessication suffisante.

S'appuyant sur ces remarques, Carles préconise le mode opératoire suivant (7) :

Mélanger intimement 10 gr. de poudre passée au tamis de soie N° o avec 1 gr. de chaux préalablement délayée dans 20 gr. d'alcool à 80°. Evaporer au B.-M. jusqu'à réduction du poids à 13 gr. 50 - 14 gr. Puis lessiver le mélange dans un ballon de 100c.c., surmonté d'un tube de 1 m. de long, par 35c.c. de mélange alcoolo-chloroformique. Utiliser pour ce le B.-M. pendant 1 heure. Filtrer sur Berzélius après refroidissement. Recommencer trois fois avec 35c.c.. 30c.c. et 20c.c. de liqueur chloroformique. Les solvants sont réunis et évaporés au B.-M. à siccité. On reprend trois fois par : 1° - 10c.c. d'eau

bouillante aiguisée de SO^4H^2, 2°-6c.c. d'eau bouillante pure, 3° - 5c.c. d'eau bouillante pure. Ces liqueurs aqueuses sont réunies et filtrées sur un très petit filtre plat, mouillé préalablement. Evaporer dans un vase taré qu'on dessèche à 100° jusqu'à poids constant et peser ainsi les alcaloïdes totaux contenus dans 10 gr. de poudre.

Delacour (**15**) donne le procédé commode suivant : Faire bouillir dix minutes dans un ballon jaugé de 100c.c. 2 gr. de poudre et 90c.c. d'eau distillée. Après refroidissement, ajouter 4c.c. de sous-acétate de plomb, compléter à 100c.c. et filtrer. 50c.c. du filtrat sont traités dans une boule à décantation par 15 gouttes d'acide acétique et 4 fois 25c.c. de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques sont réunies dans un ballon taré et lentement distillées. On sèche et on pèse le résidu qui correspond à 1 gr. de produit.

En 1897, Lawall (**42**) traite dans un entonnoir à séparation pendant une demi-heure 5 gr. de produit par 5c.c. d'une solution d'ammoniaque au dixième et reprend par trois fois 20c.c. de chloroforme. Il évite les émulsions par addition de carbonate de magnésie. Les liqueurs chloroformiques sont réunies et évaporées dans un vase taré. Il se débarrasse des matières grasses par l'éther chaud.

En 1902, Warin (**73**) recommande de triturer 15 gr. de poudre avec 10 gr. de magnésie calcinée et 15c.c. d'eau. Après réaction, placer ce mélange avec 150 gr. de chloroforme dans un flacon poudrier de 200c.c. Peser le tout et fermer d'un bouchon traversé par un tube de verre de 1 m. de long. Faire bouillir modérément quarante-cinq minutes au B.-M. et rétablir le poids primitif avec du chloroforme après refroidissement. En prélever une partie aliquote d'un poids de 100 gr. et évaporer en vase profond jusqu'à poids constant. Peser alors la teneur de 10 gr. de poudre.

La même année, Dekker (**14**) évalue ainsi la quantité de *bases xanthiques* : dans une cornue munie d'un réfrigérant,

il chauffe pendant une heure un mélange de 10 gr. de poudre de Cola, 5 gr. de magnésie calcinée et 100 gr. d'eau. Il filtre, traite le résidu pendant un quart d'heure par 150c.c. d'eau bouillante. Il filtre à nouveau et traite le reliquat, finement pulvérisé avec du sable, par trois fois 10c.c. de chloroforme. Il évapore et pèse après dessication.

Weiss (**76**) en 1904 applique ainsi la méthode de Keller à la Cola : il traite dans une cornue 6 gr. de poudre par 120 gr. de chloroforme; il ajoute après 6c.c. d'ammoniaque et laisse en contact pendant 6 heures. Il filtre et distille 100 gr. du solvant. Le résidu est repris par un peu d'alcool absolu, puis, après évaporation à siccité, par de l'alcool faible. Il filtre et sèche à 100°. Il pèse alors la teneur de 5 gr. de produit.

Panchaud (**52**) la même année applique à la Cola la méthode de Siedler (**63**) de la façon suivante : 7 gr. de poudre fine et 70 gr. de chloroforme sont agités dix minutes dans une fiole de 100c.c. On ajoute 4c.c. d'ammoniaque au dixième et on agite fréquemment pendant une heure. On jette sur un filtre plissé et on recueille 40 gr. de filtratum (= 4 gr. de drogue) qu'on évapore complètement au B.-M. On ajoute encore 2c.c. de chloroforme et 15c.c. d'eau chaude. On fait bouillir cinq minutes et on passe sur un filtre de 7 c/m. de diamètre disposé au-dessus d'une capsule tarée de 9 c/m. ; on lave le ballon et le filtre avec trois fois 10c.c. d'eau bouillante. Les solutions aqueuses réunies sont évaporées et séchées à 95°-100°. On pèse et on multiplie le résultat par 25 pour avoir le poids de caféine-théobromine contenu dans 100 gr. de poudre.

En 1908, le Codex Français (**1**) impose le procédé de dosage suivant : Pulvériser un échantillon moyen de Noix de Cola et passer au tamis n° 45. Déterminer l'humidité sur 0 gr. 50 de poudre. Triturer un poids de poudre correspondant à 15 gr. de poudre anhydre avec 10 gr. de magnésie calcinée et 15cc. d'eau. Introduire le mélange humide et homogène dans un ballon de 500cc. et laisser en contact pendant deux heures. Ajouter

(1) Codex de la Pharmacopée Française, page 168, édition de 1908.

150c.c. de chloroforme et porter au B.-M. avec un réfrigérant à reflux. Après une heure d'ébullition, laisser refroidir et rétablir le poids primitif avec du chloroforme. Mélanger et filtrer au-dessus d'une éprouvette graduée de 125c.c. Tasser la poudre dans le filtre par tapotement sur l'entonnoir qu'on aura recouvert d'une plaque de verre, pour faciliter l'écoulement du liquide. En prélever 100cc. (= 10 gr. de poudre) et les distiller en deux fois dans un ballon de 125c.c.

Sécher le résidu à 100° et le reprendre par 12c.c. d'acide chlorhydrique officinal dilué au 1/3 (en volume). Filtrer sur petit filtre plissé, dans une ampoule à décantation portant un trait de jauge à 10c.c. au-dessus du robinet. Ajouter à ces 10c.c. de liqueur acide 20c.c. de chloroforme et une quantité suffisante d'ammoniaque pour un léger excès à l'odorat. Agiter fortement et décanter la solution chloroformique dans une nouvelle ampoule. Recommencer l'épuisement avec deux fois 20c.c. de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques, réunies dans cette seconde ampoule, sont agitées avec 2c.c. d'eau et après repos, soutirées dans un Erlenmeyer taré de 90c.c. Distiller le chloroforme et sécher à 100° en ayant soin de maintenir inclinée la fiole conique. Peser après refroidissement et multiplier le résidu par 12 pour avoir la teneur de 100 gr. de poudre. La proportion ne devra pas être inférieure à 1.25 %.

Quant à l'extrait hydro-alcoolique (1), le mode opératoire imposé est le suivant : dissoudre 3 gr. d'extrait dans 10 gr. d'eau ; ajouter 15 gr. de magnésie calcinée et en faire au mortier un mélange pulvérulent et bien homogène. Abandonner au repos une heure et introduire dans un ballon *bien sec de* 250 cc.

Ajouter 150 *grammes* (2) de chloroforme et peser le tout. Porter au B.-M. avec un réfrigérant à reflux. Après quarante-cinq minutes d'ébullition calme et refroidissement, rétablir le poids primitif avec du chloroforme. Mélanger et filtrer 100 gr. de solution chloroformique dans un Erlenmeyer taré et couvert pour éviter le départ du chloroforme.

(1) Codex de la Pharmacopée Française, page 261, édition de 1908.

(2) Le supplément du Codex de 1920 fixe de traiter par 150cc. de chloroforme et non par 150 grammes. Il faut donc ensuite en filtrer et en distiller 100cc. au lieu de 100 grammes.

Evaporer avec précaution au B.-M. et dessécher dans une étuve à eau bouillante, jusqu'à poids constant. Peser après refroidissement le résidu qui correspond à 2 gr. d'extrait mou. Le titre imposé est de 10 % de caféïne.

Desvignes (**19**) en 1910 modifie comme suit le procédé officinal :

15 gr. de poudre desséchée et fine sont mélangés avec 10 gr. de magnésie calcinée et q. s. d'eau pour avoir un mélange semi-liquide. On abandonne à la dessication spontanée à 20° — 25°, en remuant fréquemment pour dessécher toute la masse.

Quand le mélange est *parfaitement sec*, on l'introduit dans une boule à décantation et on verse dessus 30c.c. de chloroforme *sec*, le robinet étant ouvert. Quand la masse est imbibée, on ferme le robinet et on laisse 4 heures en contact. Puis on recueille très lentement le chloroforme dans un ballon de 150cc. taré. On continue l'épuisement ensuite par portions de 20cc. de chloroforme, jusqu'à concurrence de 120cc. (Contrôler l'épuisement en faisant évaporer 1 goutte de chloroforme sur un verre de montre).

On distille, sèche et pèse le poids d'alcaloïdes correspondant à 15 gr. de poudre.

La caféine obtenue ainsi est plus blanche que celle donnée par le procédé du Codex. *La sécheresse des produits est indispensable.*

Des modifications de détail permettent d'appliquer ce procédé aux diverses préparations de Cola.

Meillère (**49**) en 1912, au sujet du titrage de l'extrait, estime que, dans le procédé officinal, la dessication exacte du mélange (extrait + magnésie + eau), en assure la perméabilité au chloroforme, mais sembe fixer plus énergiquement la caféine sur le marc à épuiser. Il préfère donc employer la méthode classique d'agitation d'une liqueur alcalinisée avec un solvant approprié. Il propose d'assurer la limpidité de la solution extractive par addition de sucre et d'un alcalinisateur peu caustique, tel que le bicarbonate de potasse. La limpidité

ainsi assurée et la tension superficielle du liquide ainsi préparé éloignent sensiblement les chances d'émulsion. Voici son mode opératoire :

2 gr. 50 d'extrait, dissous à chaud dans 25cc. de sirop simple, sont introduits dans un allonge à robinet de 250cc. avec 2 gr. 50 de bicarbonate de potasse pulvérisé. Après effervescence et nouvelle fluidification, la liqueur sirupeuse est épuisée en plusieurs fois par de petites quantités de chloroforme chaque fois ou traitée toute entière et en une seule fois par 20 fois son volume de dissolvant.

Les liqueurs chloroformiques sont après repos réunies, filtrées et distillées dans un vase taré qu'on dessèche et pèse enfin.

François (**26**) en 1913, cherchant une méthode de dosage pour le granulé de Cola, est amené à joindre l'étude du granulé et des autres préparations de Cola. Voici l'exposé de ses recherches :

Il parle d'abord des trois procédés de dosage qu'il a comparés :

a) Pour titrer les préparations de Cola, et entre autres l'extrait, le procédé du Codex admet que le mélange (extrait + magnésie + eau) est sec au bout d'une heure. Mais l'absorption de l'eau par l'alcalin est beaucoup plus lente et il faut abandonner le mélange 48 heures sous une cloche à SO^4H^2 pour obtenir cette dessication.

La pulvérisation du mélange doit être suivie d'un tamisage à travers une toile métallique disposée en tamis de 10 cm. de diamètre et elle ne doit être effectuée que dans des mortiers à fond vernissé.

Quelques inconvénients, tels que la perte inévitable de chloroforme par les filtrations, n'empêchent pas que le procédé officinal appliqué avec les dispositions ci-dessus donne sensiblement les mêmes chiffres avec des expérimentateurs différents.

b) Le procédé par épuisement continu, que l'auteur recommande part d'un mélange initial préparé comme en *a*) et emploie aussi le chloroforme. Mais il n'a pas les défauts du procédé officiel et est plus facile à effectuer :

Le mélange (magnésie + Cola) parfaitement sec et bien pulvérisé est additionné de 30 gr. de sable et introduit dans l'allonge d'un appareil à épuisement continu (1), relié à un réfrigérant à reflux. On place dans le ballon de l'appareil, préalablement taré, 100 gr. de choroforme et on épuise 4 heures. Après refroidissement, le ballon est seulement démonté sans transvaser le chloroforme et relié à un réfrigérant descendant. On distille, sèche en couchant le ballon dans l'étuve et pèse.

c) La méthode au bicarbonate de potasse, donnée par Meillère l'année précédente, diffère essentiellement des deux autres. Dans celles-ci, la magnésie libère l'alcaloïde, mais aussi insolubilise les principes colorants et tanniques. Au contraire, Meillère solubilise ces principes par le sucre et l'alcali et l'épuisement se fait en présence d'eau.

L'auteur indique comme seul praticable l'épuisement en une seule fois par 20 fois le volume de chloroforme (avec chiffres à l'appui). La grande viscosité de la masse est d'ailleurs cause de la lenteur de la caféine à passer dans le chloroforme.

Un choix s'impose donc entre ces procédés en partant d'un produit d'une richesse connue. Cette richesse fut déterminée par l'auteur en soumettant trois fois de suite la même préparation au procédé *b*). Les poids de caféine successivement trouvés et additionnés pouvaient ainsi servir de base.

L'auteur indique alors un procédé de contrôle d'épuisement à l'aide de l'iodobismuthate de potassium et un essai de pureté de la caféine, basé sur la solubilité de celle-ci dans l'HCL.

Les trois procédés mis en parallèle donnent approximativement les mêmes chiffres. La préférence ira donc à celui qui occasionne le moins de travail et le plus de sécurité.

Ce qui doit retenir le plus l'attention c'est que *le mélange sec de magnésie et d'extrait de Cola cède facilement sa caféine au chloroforme et la théorie qui veut que l'eau soit nécessaire pour atteindre ce but est parfaitement fausse.* De plus il faut remarquer que quatre heures d'épuisement continu par le chloroforme (2) ne laissent aucune trace de caféine.

(1) L'auteur décrit un appareil de ce genre et imaginé par lui. (Loco citato, p. 409)

(2) En admettant que les 100 gr. de chloroforme mis en œuvre distillent en un quart d'heure, c'est donc 1.600 gr. qui passeront sur le mélange avec leur pouvoir dissolvant maximum.

L'épuisement d'un liquide par un liquide qui ne le dissout pas ou méthode de partage entre deux dissolvants — c'est le procédé Meillère — est le plus mauvais en ne se plaçant qu'à un point de vue général. Utile en chimie organique ou pour des recherches *qualitatives*, on lui a trop demandé au point de vue alcaloïdes. Les épuisements par agitation donnent autant de résulats différents que d'expérimentateurs et l'émulsion est souvent la règle, même *sans qu'on s'en rende compte à l'œil nu.*

La dissolution simple qu'impose le Codex de 1908 ne prête pas aux mêmes critiques et il est manifeste que, si la caféine est libérée par la magnésie, l'épuisement sera total au bout d'un certain temps.

Bien différents sont les résultats obtenus avec la poudre de Cola. L'auteur n'a employé que le procédé par épuisement continu. Les conditions étant les mêmes, il a obtenu des résultats très éloignés avec la même poudre et une caféine impure (jusqu'à 33 % d'insoluble). L'iodobismuthate de potassium lui a révélé de grosses quantités de caféine non entraînées.

Le Codex fait d'ailleurs purifier la caféine du premier jet que donne le procédé officinal (1). Mais le mélange *sec* (magnésie + poudre de Cola) ne cède pas toute sa caféine au chloroforme. Avec un produit insoluble et organisé, ce mélange se comporte donc d'une façon toute autre qu'avec la Cola amenée à l'état soluble (extrait mou ou fluide, granulé).

François conclue en définitive que le procédé du Codex pour le titrage de la poudre a besoin d'être modifié et que l'épuisement continu est le procédé optimum pour l'extrait mou de Cola.

Gori (**31**), la même année, se basant sur la solubilité de la caféine dans le tétrachlorure de carbone, à l'exclusion de la théobromine, titre ainsi la noix de Cola :

(1) Or, c'est une caféïne de premier jet que donne l'épuisement continu.

Mélanger 10 gr. de poudre sèche (tamis n° 45) avec 10 gr. de magnésie et 40cc. d'eau. La masse, séchée lentement à 25°-30°, est pulvérisée, tamisée et épuisée pendant 12 heures au Soxhlet par 150cc. de tétrachlorure de carbone. Le dissolvant, évaporé au B.-M., laisse un résidu peu coloré, qui, repris par l'eau bouillante, abandonne la caféine blanche et cristallisée qu'on dessèche et pèse.

Power et Chesnut (**58**) en 1919 donnent un procédé général pour doser la caféine dans les végétaux :

Epuiser au Soxhlet par l'alcool chaud 10 gr. de plante pulvérisée. Ajouter au liquide d'épuisement 10 gr. de magnésie calcinée délayée dans 100 gr. d'eau distillée ; évaporer lentement ce mélange au B.-M. juqu'à obtention d'une masse à peu près sèche qu'on délaie ensuite avec une assez grande quantité d'eau (de façon à avoir un mélange filtrable).

Passer sur un filtre et laver le résidu à l'eau chaude jusqu'à ce que filtratum et eaux de lavage réunis donnent un volume de 250cc. Ajouter 10 à 20cc. de SO^4H^2 à 10 %, ce qui produit un abondant précipité. Faire bouillir une demi-heure pour hydroliser les saponines possibles. Filtrer à nouveau et laver le résidu avec une solution de SO^4H^2 à 0.50 %. Epuiser le filtratum réuni à l'eau sulfurique de lavage par 6 fois 25cc. de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques réunies sont additionnées de 5cc. de KOH à 1 % pour éliminer la matière colorante. Décanter le chloroforme et laver la solution alcaline avec 2 fois 10cc. de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques réunies sont évaporées à poids constant dans un récipient taré et on pèse.

Meillère (**50**) en 1920 modifie son procédé de dosage de l'extrait de manière à éviter les émulsions tenaces que donne l'épuisement chloroformique : un poids déterminé d'extrait est dissous dans l'eau. On décante la solution après repos. Le dépôt est trituré au mortier et mis à bouillir avec 10-15cc. d'eau. Les liqueurs réunies sont additionnées de sous-acétate de plomb (10-20cc.) jusqu'à cessation de précipité. On porte

à 250cc. et on prélève, après filtration, une partie aliquote de la liqueur.

L'épuisement au chloroforme se fait par petites fractions de liqueur (10-20cc.) pour bénéficier du cœfficient de partage, fractions qu'on agite avec au moins 5 volumes de chloroforme (50-100cc.). Dans les décantations, un peu de chloroforme émulsionné reste parfois dans la liqueur aqueuse traitée par fractions. On fait alors un second épuisement par fractions de 25cc. avec un volume double (50cc.) de chloroforme (1). On termine comme précédemment (2).

L'auteur s'est assuré qu'après défécation à l'extrait de saturne, il était inutile d'enlever l'excès de plomb par le sulfate de soude.

Le Docteur Trifon Ugarte (**66**) en 1921 donne le procédé général suivant, applicable aux drogues à caféine :

On verse 0 gr. 50 de substance finement pulvérisée dans un ballon de Kjeldahl de 500cc. bien sec et on carbonise complètement à l'aide d'une *petite* flamme.

Après refroidissement, on fait bouillir avec 5cc. d'eau distillée et on filtre. Cette opération est répétée deux autres fois. Les filtrats réunis sont reçus dans un cristallisoir de 7 cm. de diamètre et évaporés au B.-M. à siccité. On reprend par 2cc. d'eau distillée, on ajoute I ou II gouttes d'ammoniaque N, puis 5cc. de chloroforme et on agite. Le mélange est jeté sur un double filtre imprégné de chloroforme. On lave avec deux fois 5cc. de ce solvant. Les liqueurs chloroformiques réunies sont évaporées à siccité. On reprend par 2cc. d'eau distillée qu'on porte 2 minutes au B.-M. et qu'on filtre dans un verre de montre taré. On recommence avec 2 fois 2cc. d'eau. Les solutions aqueuses réunies dans le même verre de montre sont évaporées au B.-M. On sèche cinq minutes à 100-105° et on pèse.

Enfin, tout récemment Azadian (**2**) applique aux plantes à caféine le procédé de G. Bertrand à l'acide silicotungstique :

5 à 10 gr. de poudre sont traités au réfrigérant ascendant

(1) On ne reprend d'ailleurs là que bien peu de caféine.
(2) Voir page 14.

par 225cc. d'eau et 2 gr. d'acétate basique de plomb ; on filtre, précipite le plomb par l'H^2S et ramène à 100cc. environ par évaporation. On ajoute 3cc d'HCL, du réactif silico-tungstique et on termine à la façon habituelle.

Pour les préparations de Cola, on les amène à l'état liquide par addition d'eau, évapore au B.-M. à consistance sirupeuse. On reprend par l'eau chaude, filtre et complète à 50cc ; on procède alors au titrage.

Le silico-tungstate de caféine, formé dans ces conditions et desséché dans le vide, puis à 30°, a pour formule

$$12TuO^3.\ SiO^2.\ 2H^2O.\ 3C^8H^{10}N^4O^2 + 6H^2O$$

Le cœfficient de transformation du résidu de la calcination du silico-tungstate en caféine est égal à $\frac{194}{2.844}$, soit 0,2646.

CHAPITRE III

HAMAMELIS VIRGINICA

Les teneurs alcaloïdiques de cette drogue et de l'extrait qu'elle fournit n'ont pas encore été déterminées ; on ne trouve dans la littérature aucun essai touchant cette question.

CHAPITRE IV

HYDRASTIS CANADENSIS

Gordin et Prescott (**30**) en 1900 exposent leurs recherches: l'hydrastine donne, comme beaucoup d'alcaloïdes, un périodure insoluble de formule $C^{21}H^{21}NO^6,HI,I^5$, avec une solution d'iode dans l'iodure de potassium. Pour doser l'iode entré en combinaison, on traite celle-ci par la poudre de Zn et l'ammoniaque concentrée. La réaction est terminée après 3 h. de B.-M. On acidule par SO^4H^2 étendu et on titre l'iode par l'acide nitreux et le sulfure de carbone (méthode Frésénius).

On peut faire un titrage volumétrique de l'hydrastis, en traitant le rhizôme par un mélange d'ammoniaque, d'alcool et d'éther, ce qui libère les alcaloïdes. On évapore et reprend par l'éther. Celui-ci évaporé abandonne un résidu qui, dissout dans l'eau acidulée par l'acide acétique, sert au dosage de l'hydrastine d'après la méthode ci-dessus.

Comme la berbérine est insoluble dans l'éther absolu, on traite par l'alcool la poudre qui a déjà adandonné l'hydrastine. On évapore l'alcool, fait une dissolution acide de berbérine, qu'on précipite par l'acétone et la soude. La combinaison acétonique est décomposée par un acide étendu et la berbérine est précipitée de cette solution par I + KI. On dose l'excès de ce réactif par le nitrate d'argent et le sulfocyanure d'ammonium.

Stoeder (64) en 1902 dose ainsi l'extrait : il épuise par du chloroforme additionné d'ammoniaque, décante le chloroforme qu'il évapore à l'étuve. Le résidu est traité par un volume connu de solution de $SO^4H^2N/10$. On dose l'excès d'acidité par la solution de NaOH N/10. La différence équivaut à la quantité d'alcaloïdes contenus dans l'extrait.

Panchaud (53) en 1904 applique ainsi la méthode de Siedler (63) à l'hydrastis : il traite 12 gr. de poudre par une agitation de 10 minutes avec 120 gr. d'éther. Il ajoute 10 cc. d'ammoniaque au 1/10e et agite 30 minutes. Après un quart d'heure de repos, il décante le plus possible de liquide clair dont il porte 10 gr. (=1 gr. de drogue) dans une ampoule à décantation. Il agite successivement avec 30, 20, 20, et 10 cc. d'HCL à 0.50 % et filtre les solutions acides dans une autre et même ampoule à décantation. Il alcalinise par l'ammoniaque et traite avec successivement 30, 20, 10 et 10 cc. d'éther. Les solutions éthérées sont distillées. Il sèche à 95-100° et pèse.

En 1908, le *Codex français* (1) impose pour l'extrait le procédé de dosage suivant :

En dissoudre 3 grammes avec 12 grammes d'eau distillée dans une capsule tarée. Evaporer au B.-M. jusqu'à réduction à 5 grammes. Reprendre par 10 gr. d'eau distillée et verser la solution dans un flacon de 150 cc.

Ajouter 10 gr. d'éther de pétrole (R), puis 50 gr. d'éther officinal et 5 gr. d'ammoniaque. Laisser en contact une heure en agitant souvent et vivement. Séparer la solution éthérée qui surnage et la filtrer sur un filtre sec. Traiter 50 gr. de cette solution dans une ampoule à décantation par 10 cc. d'HCL dilué au 1/5 (en volume), en agitant fortement pendant quelques minutes. Séparer la solution acide et recommencer le traitement acide avec 2 fois 5 cc. d'eau additionnée de quelques gouttes d'HCL.

Réunir les 3 liquides acides, ajouter un excès d'ammoniaque et agiter fortement avec 50 gr. d'éther. Après une

(1) *Codex de la Pharmacopée Française*, page 273, édition de 1908.

heure de repos, filtrer la solution éthérée sur un filtre sec et en peser 40 gr. dans un vase de Bohême conique préalablement taré. Evaporer au B.-M. jusqu'à poids constant (1).

Dichgans (**20**) en 1914 fait l'exposé de nombreuses recherches sur les drogues à alcaloïdes et les médicaments qui en dérivent. Au sujet du rhizôme d'hydrastis, voici ses conclusions :

La méthode pondérale de titrage de l'hydrastine qu'emploient les chimistes de Coesar et Loretz à Halle (2) conduit à de bons résultats. On peut d'ailleurs la contrôler et la remplacer même par le procédé volumétrique suivant :

7 gr. d'extrait *fluide* (3) sont chauffés à feu nu dans un Erlenmeyer taré de 200 cc., en insufflant de l'air jusqu'à réduction à 6 gr. Après refroidissement, on ajoute 1 gr. d'HCL étendu (à 12 gr. 50 d'HCL %) et on complète le poids à 14 gr. avec de l'eau.

On agite fortement avec 0 gr. 50 de talc et on filtre 10 gr. de liquide (= 5 gr. de produit) dans un petit ballon ; on ajoute 4 gr. d'ammoniaque au 1/10e, 75 gr. d'éther et on agite fortement quelques minutes. Après addition de 1 gr. 50 de gomme adragante, on agite jusqu'à éclaircissement complet de la liqueur éthérée, dont on filtre 60 gr. (= 4 gr. de produit) dans un ballon de 150 cc.

L'éther est distillé et, sur le résidu, on remet à 3 reprises 5 cc. d'éther qu'on évapore. Le résidu est dissous dans 10 cc. d'HCL N/10, en chauffant légèrement. On titre l'excès d'acide par KOH N/10 en présence d'éthylorange (V gouttes de solution aqueuse à 5 %).

Wattiez (**75**) en 1920 dose ainsi la poudre :

7 gr. 50 de poudre de rhizôme, préalablement desséchée à 50°, sont mis en contact dans un ballon à fond rond avec

(1) *Le Codex* n'indique pas de titre minimum pour l'extrait mou, comme il le fait pour l'extrait fluide.

(2) Voir plus bas page 26.

(3) Il doit être possible de modifier légèrement ce procédé pour l'appliquer à l'extrait mou. C'est d'ailleurs ce que fait le *Codex français*.

150 gr. d'alcool à 70°. On pèse le tout et on porte au B.-M. bouillant pendant 3 h., avec un réfrigérant à reflux. Après refroidissement, on parfait le poids primitif avec de l'alcool et on rend homogène par agitation *vigoureuse*. On filtre et on recueille 120 gr. (=6 gr. de poudre) de décocté qu'on évapore jusqu'à consistance de résidu sirupeux. On reprend par une q. s. de SO^4H^2 à 25 % pour un poids total de 25 gr. On laisse reposer une heure (le sulfate de berbérine se forme lentement et précipite). On ajoute alors 1 gr. de talc, on mélange et on filtre. On recueille, dans un Erlenmeyer taré de 125 cc., 10 gr. de solution acide et on ajoute 6 gr. d'ammoniaque. Après réaction, on ajoute 40 gr. d'éther et on agite fréquemment pendant 30 minutes. On décante après repos 35 gr. (=3 gr. 50 de poudre) de solution éthérée qu'on lave à l'eau distillée. On épuise avec de l'eau chlorydrique à 1 %, jusqu'à ce que la solution aqueuse ne donne plus de précipité avec le réactif de Mayer. On réunit et filtre les solutions aqueuses acides et on en chasse l'éther incorporé par un court séjour au B.-M.

Après refroidissement, on précipite l'hydrastine par 15 cc. d'acide silicotungstique à 5 %. On porte à l'ébullition et, après 24 heures de repos, on filtre, lave, calcine et pèse. Le poids trouvé, multiplié par 28,57, donne le poids des acides silicique et tungstique correspondant à 100 gr. de poudre d'hydrastis. Ce poids, multiplié par le coefficient 0,534 (1) donne le pourcentage en alcaloïde.

Enfin la maison Caesar et Loretz de Halle emploie depuis quelques années un procédé gravimétrique qu'elle a bien voulu me communiquer et qui a servi de base aux recherches de Dichgans :

6 gr. de poudre fine, 120 gr. d'éther et 5 gr. d'ammoniaque à 10 % sont agités très souvent et fortement pendant 30 minutes dans un flacon de 250 cc. Après repos, on filtre le plus de liquide possible sur un tampon d'ouate dégraissée à l'éther. Le filtrat est agité avec 3 gr. d'eau et

(1) $\frac{4.C^{21}\ H^{21}\ NO^6}{12\ Tu\ O^3.SiO^2} = 0,534$

on filtre 100 gr. de liqueur éthérée (= 5 gr. de poudre) sur de l'ouate dans un flacon de 200 cc. On traite ensuite par 20, 10, 10, 10 cc. d'HCL à 1 %. Après chaque agitation, on décante l'eau chlorydrique et on contrôle le dernier liquide d'épuisement par le Réactif de Mayer.

Les liqueurs acides sont agitées *d'abord* avec 75 gr. d'éther pour éviter la précipitation de l'alcaloïde. Puis on sursature par l'ammoniaque en présence d'hématoxyline et on agite vigoureusement. Après repos, on filtre prudemment, dans un Erlenmeyer taré de 200 cc., 60 gr. d'extrait éthéré (1) (= 4 gr. de rhizôme). On distille, sèche à 100°, pèse après 30 minutes d'exsiccateur.

---

(1) Pour faire ce dosage à l'aide de réactifs mesurés volumétriquement, on traite la poudre par 180 cc. d'éther, 5 cc. d'ammoniaque à 10 %. On lave l'éther par 5 cc. d'eau et épuise 150 cc. de filtrat (= 5 gr. de poudre) par 20, 10, 10 et 10 cc. d'HCL à 0 gr. 50 %. On agite avec 100 cc. d'éther et on distille 80 cc. d'extrait éthéré.

CHAPITRE V

QUINQUINA

Kursteiner (**41**) en 1892 étudie le procédé de dosage que venait de donner Haubensack (**34**). Celui-ci traitait ainsi les quinquinas :

On imbibe, dans un ballon de 400 cc., 20 gr. de poudre très fine, par un mélange de 10 cc. d'ammoniaque à 10 %, 20 cc. d'alcool concentré et 170 cc. d'éther. On laisse en contact 6 heures en agitant souvent. On décante 100 cc. de liquide qu'on agite vigoureusement dans un entonnoir à robinet avec 50 cc. d'eau et 2 cc. de SO^4H^2 dilué.

Après quelque temps de repos, on décante la couche inférieure aqueuse et on l'agite avec 20 cc. de chloroforme, 10 cc. d'éther et q. s. de solution de soude pour une réaction franchement alcaline. On décante l'éther et on recommande le traitement par 25 cc. de mélange éthéro-chloroformique. Les liqueurs éthérées sont réunies dans un récipient taré. On évapore au B.-M. et on pèse. Le résultat, multiplié par 10, donne la teneur de 100 gr. de poudre en alcaloïdes totaux.

Kursteiner émet quelques idées sur ce procédé :

a) Le tamis en soie doit être utilisé pour avoir une poudre aussi fine que possible, car, pour certains quinquinas, le degré de finesse a une grosse importance.

b) Pour garder la proportion de 1/10 entre la drogue et le liquide extracteur, il faut augmenter la quantité d'éther et établir ces proportions en poids — la balance est plus précise que la verrerie graduée.

c) L'action de HCL dilué au début du dosage facilite beaucoup l'opération.

d) L'emploi de l'ammoniaque au lieu de la soude donne moins facilement d'émulsions avec le chloroforme, surtout quand on s'aide d'une légère élévation de température.

Tenant compte de ces remarques, il propose le mode opératoire suivant :

Dans un flacon de 500 cc., on arrose 20 gr. de poudre surfine avec 5 gr. d'HCL dilué (D=1060) et 30 gr. d'alcool concentré. Après 3 h. de contact, on ajoute 15 gr. d'ammoniaque à 10 % et 170 gr. d'éther. Après 6 h. de contact et en agitant de temps en temps, on verse 100 gr. de liquide dans un entonnoir à déplacement contenant déjà 50 gr. d'eau et 2 cc. de SO^4H^2 dilué.

On agite plusieurs fois et, après une grande heure de repos, on décante la couche inférieure aqueuse et on la porte à 40° à l'aide d'un B.-M. On la traite alors dans le même entonnoir par de l'ammoniaque (pour réaction alcaline), 30 gr. de chloroforme et 10 gr. d'éther. Après quelques agitations douces et un repos assez long pour que la séparation des deux couches soit franche, on décante le liquide chloroformique inférieur. On recommence l'épuisement par 15 gr. de chloroforme et 5 gr. d'éther.

Les liqueurs chloroformiques sont passées sur un petit filtre plat, qu'on lave au chloroforme et dans un petit ballon taré. On évapore, sèche, multiplie le résultat par 10 pour avoir la teneur de 100 gr. de drogue.

Tardy (**65**) en 1894 applique à un même quinquina les trois procédés suivants :

a) Le procédé Prollius, modifié par de Vrij. Le voici : faire macérer pendant vingt-quatre heures avec agitations le quinquina dans de l'éther ammoniacal. Evaporer une partie aliquote du liquide décanté. Reprendre par SO^4H^2 dilué, précipiter les alcaloïdes et les dissoudre par agitation avec du chloroforme, qu'on évapore ensuite.

b) Le procédé Grandval et Lajoux (**33**), qui est plus exact, mais long et qui nécessite beaucoup de chloroforme. La limite d'épuisement, contrôlée par l'iodo-bismuthate de potassium, n'est d'ailleurs pas exacte.

c) Le procédé très simple à l'HCL.
L'auteur conclue que ce dernier est préférable.

Eschenburg (**24**) en 1895 soumet à un examen comparatif neuf des méthodes qui sont le plus employées en Allemagne et en Suisse. On peut les schématiser comme suit :

1° *Méthode* d'Hager. On fait bouillir l'écorce avec de l'eau alcalinisée par KOH. On acidifie par SO^4H^2 et on filtre. Dans une partie aliquote du filtrat, on précipite les alcaloïdes par l'acide picrique ; on filtre, lave, dessèche à 100° et pèse.

2° *Méthode* d'Hager *modifiée*. On fait bouillir l'écorce avec de l'alcool faible ; on ajoute SO^4H^2 et on évapore à moitié le liquide ; on se débarrasse des matières tanniques par l'acétate de plomb ; on filtre, enlève l'excès de plomb et on dose, comme au 1°, par l'acide picrique sur une partie aliquote du filtratum.

3° *Méthode de* Schacht. On fait bouillir l'écorce pendant une heure avec de l'eau chlorydrique et un peu de glycérine. Après 12 h. de macération, on concentre, sursature par KOH dans un entonnoir à robinet. On épuise 4 fois par l'alcool amylique.
Après distillation de l'alcool, on reprend les alcaloïdes par SO^4H^2 dilué ; on les précipite par NaOH et on filtre. On lave et pèse sur un filtre taré après dessication.

4° *Méthode de* Fluckiger. — On humecte la poudre avec de l'ammoniaque. Après une heure de contact, on ajoute de l'eau chaude et de la chaux éteinte pure. Après dessication, on extrait par l'éther qu'on additionne d'HCL. L'éther est distillé et on filtre le reliquat, ce qui enlève les impuretés. On sursature par NaOH, filtre, lave le précipité qu'on pèse après dessication.

5° *Méthode de* Squibb. — On traite l'écorce par la chaux et on fait bouillir avec de l'alcool amylique. On ajoute de

l'éther et on filtre, lave avec un mélange éthéro-amylique. Les liqueurs sont évaporées et on triture le résidu avec de l'acide oxalique. On précipite par NaOH, reprend par le chloroforme qu'on distille. On pèse.

6° *Méthode de* H. Meyer. — On fait bouillir à trois reprises dans l'alcool l'écorce additionnée de chaux. Les extraits réunis sont débarrassés de la chaux par SO^4H^2. On filtre, distille l'alcool, sépare les matières résineuses par filtration. On sature par NaOH. Le précipité est recueilli, lavé, séché et pesé.

7° *Méthode de* Hielbig. — On fait macérer pendant 48 h. la poudre avec de l'alcool et SO^4H^2. Puis on ajoute de la chaux et on abandonne encore 24 h. Ensuite on porte à l'ébullition et le précipité est épuisé au moyen de décoctions répétées par de l'alcool. On termine comme au 6°, en débarrassant, à l'aide de chloroforme, des traces d'alcaloïdes qu'elles peuvent renfermer, la cire et les eaux de lavage préalablement réduites de volume par le B.-M.

8° *Méthode rapide usitée en Droguerie.* — Pendant une demi-heure, on fait bouillir 20 gr. de poudre avec de la chaux et de l'alcool. On filtre et la moitié de la liqueur est acidifiée par HCL et évaporée. On reprend par NaOH et on agite avec du chloroforme, qu'on évapore ensuite dans une capsule tarée.

9° *Méthode d'*Haubensack (1). — (Pharmacopée suisse).

Voici maintenant les conclusions de l'auteur :

Les méthodes d'Hager demandent beaucoup de temps et les lavages trop longs font baisser les résultats, vu la solubilité — très faible pourtant — des alcaloïdes dans l'eau.

La méthode de Schacht donne de très bons résultats et des alcaloïdes très blancs. Mais elle est très longue et elle a l'inconvénient d'employer l'alcool amylique.

La Méthode de Fluckiger donne des résultats plus exacts à condition d'épuiser longuement le mélange sec (poudre + chaux).

(1) Voir, page 29, un exposé complet et une critique de ce procédé

La méthode de Squibb n'est bonne qu'en travaillant très exactement.

La méthode simplifiée de Meyer donne des alcaloïdes fortement colorés et l'exactitude y fait complètement défaut.

La Méthode Hielbig est excellente, mais il faut... cinq à six jours pour l'appliquer.

L'emploi de l'éther ammoniacal (Méthode d'Haubensack) est d'application récente et ce procédé d'exécution facile s'est vite répandu, puisqu'il sert de base aux méthodes préconisées par les Pharmacopées Allemande et Suisse.

En résumé, les chimistes ne possèdent pas encore un procédé qui donne de bons résultats en un temps relativement court et sans qu'il soit besoin d'être très exercé.

Havasse (**35**) en 1897, dans une étude comparative des diverses préparations de quinquina, dose ainsi la poudre et l'extrait :

10 gr. de poudre fine ou un poids déterminé d'extrait sont traités dans un ballon taré de 1.500 cc. par 12 gr. de chaux hydratée et 200 gr. d'alcool. On fait bouillir 1 h. au B.-M. avec un réfrigérant à reflux. Après refroidissement, on remplace l'alcool perdu et on laisse déposer après agitation. On en filtre 100, 8 grammes (1) dans une capsule tarée. On ajoute 20 cc. de SO^4H^2 à 20 $^0/_0$; on chauffe au B.-M. jusqu'à réduction à 20 cc. ; on filtre, lave, ajoute au filtrat 1 gr. de magnésie calcinée et dessèche au B.-M. en agitant constamment.

Le produit sec obtenu est épuisé par le chloroforme pendant 3 h. au Soxhlet ; on évapore le chloroforme, dessèche à poids constant et pèse la teneur de 5 gr. de poudre ou de la moitié de l'extrait mis en œuvre.

En 1899, Lenz (**45**) compare diverses méthodes de dosage et prouve par ses résultats la supériorité de sa méthode basée sur la grande solubilité des alcaloïdes dans l'hydrate de chloral :

(1) 0 gr. 80 représentent approximativement la quantité des principes enlevés à la préparation.

Il introduit dans un ballon taré de 300 cc. 10 gr. de quinquina, 20 gr. d'hydrate de chloral et 12,5 gr. d'eau distillée. Après 12 h. de contact, il ajoute 150 cc. d'alcool à 60° et 2 gr. d'HCL à 25 %. Il porte 30 minutes au B.-M. avec un réfrigérant à reflux.

Après refroidissement, il note le poids du mélange (poudre épuisée + solution). Soit P ce poids. Les essais ont montré que 10 gr. de quinquina fournissent environ 7 gr. de poudre épuisée. (P — 7) est donc le poids de la liqueur chargée de la totalité des alcaloïdes.

Il en filtre les 3/4, qu'il évapore à consistance sirupeuse. Il reprend par l'eau et ajoute quelques gouttes d'HCL jusqu'à cessation de précipité. Le précipité est lavé à l'eau chlorhydrique, puis à l'eau distillée. Les liqueurs aqueuses réunies sont alcalinisées par NaOH et épuisées trois fois par 100, 50 et 50 cc. de chloroforme. Il reprend les alcaloïdes par de l'eau chlorhydrique à 2 %, qu'il additionne d'un excès de soude et 100 cc. d'éther. Un second lavage à l'éther termine l'épuisement.

Les solutions éthérées sont réunies et distillées. Il sèche à 100° et pèse la quantité d'alcaloïdes totaux contenus dans 7 gr. 50 de poudre.

Portes (**56**) présente, en 1900, un rapport sur l'unification des méthodes d'analyse des quinquinas. Il conclue en donnant un procédé qui dose exactement les alcaloïdes totaux et qui donne une teneur très approchée de la quinine. C'est le procédé Petit, modifié un peu par l'auteur. Petit avait d'ailleurs assemblé le procédé Prollius et le procédé Carles avec d'heureuses modifications. Voici donc le mode opératoire recommandé par Portes :

1° *Dosage des alcaloïdes totaux.* — Traiter 40 gr. de quinquina en poudre très fine par 40 cc. d'ammoniaque et 160 cc. d'alcool à 90° dans un flacon de 1500 cc., en agitant de temps en temps pendant une heure. Ajouter alors 800 cc. d'éther et laisser macérer 6 h. en remuant de temps en temps.

Prélever 800 cc. de ce mélange limpide et l'agiter vive-

ment à plusieurs reprises avec 125 cc. de SO^4H^2 au 1/20; recommencer l'épuisement par des quantités moindres de solution sulfurique et contrôler la limite d'épuisement sur quelques gouttes de solution acide par les réactifs des alcaloïdes.

Abandonner quelque temps dans une capsule toutes les solutions acides réunies pour permettre le départ du peu d'éther entraîné et évaporer ensuite au B.-M. pour chasser tout l'alcool. Après refroidissement, porter le volume à 400 cc. Précipiter 200 cc. de cette solution (*conserver à part l'autre moitié*) par NaOH à 5 %, jusqu'à réaction nettement alcaline.

Recueillir le précipité sur un filtre taré, le laver, sécher à 100° et peser. Le poids obtenu, multiplié par 6,25, indiquera le titre % des alcaloïdes totaux.

II. — *Dosage de la quinine à l'état de sulfate.*

Dans une boule à décantation, alcaliniser les 200 cc. restant de la solution sulfurique par additions successives de petites quantités d'ammoniaque en refroidissant au fur et à mesure. Agiter le liquide et le précipité avec de l'éther, décanter et filtrer. Recommencer deux fois l'épuisement avec moins d'éther. Réunir et filtrer les liqueurs éthérées et les évaporer à température aussi basse que possible. Epuiser le résidu par SO^4H^2 à 10 %, neutraliser d'abord à chaud par de l'ammoniaque à 20 %, puis à la fin goutte à goutte par de l'ammoniaque à 5 % et laisser cristalliser par refroidissement.

Après 24 heures, recueillir les cristaux sur un très petit filtre; les laver d'abord avec le liquide filtré, puis avec quelques gouttes d'eau distillée; les dessécher à 100° et peser.

Le poids obtenu, multiplié par 6,25, donnera la quantité de sulfate anhydre contenu dans 100 gr. de quinquina. Ce résultat, multiplié par 0,168, fournira un nombre qui, ajouté au poids de sulfate anhydre, représentera exactement la teneur en sulfate de quinine de 100 gr. de poudre (1).

(1) Pour exprimer en quinine, multiplier ce résultat par 0,7431

Myttenære (de) (**51**) en 1902 compare les méthodes de plusieurs pharmacopées européennes et préconise le procédé suivant :

7 gr. d'écorce pulvérisée (tamis de 30 mailles au cm.) sont introduits dans un ballon de 200 cc. avec 140 gr. de chloroforme et 10 cc. d'ammoniaque à 10 %. Après 3 h. de contact et en agitant de temps en temps, on ajoute 3 gr. de gomme adragante et 20 cc. d'eau distillée. On agite fortement et, après repos, on filtre 100 gr. de solution chloroformique qu'on distille. Après dessication au B.-M., le résidu est dissous dans un peu de chloroforme et traité dans une boule à décantation par 15 cc. d'HCL N/10.

On lave le vase avec 2 fois 5 cc. de chloroforme, puis avec une quantité suffisante d'éther pour que le mélange éthéro-chloroformique surnage. On agite cinq minutes, filtre, lave la liqueur éthérée avec 3 fois 10 cc. d'eau distillée. Le filtre est lui-même lavé et on titre l'excès d'acide par NaOH N/10 en présence d'hématoxyline.

Le nombre de cc. employés, multiplié par 0,0309, donne la teneur de 5 gr. de poudre.

Pour *l'extrait*, on en dissout 3 gr. 50 dans l'alcool dilué qu'on évapore sur 10 gr. de pierre ponce pulvérisée. Le résidu pulvérisé est traité dans un matras par 70 gr. de chloroforme, 5 cc. d'ammoniaque au 1/10, 10 cc. d'eau distillée. Après 2 heures de contact et en agitant de temps en temps, on ajoute 2 gr. de gomme adragante, agite et laisse déposer une demi-heure. On filtre et on recueille 50 gr. de filtrat qu'on évapore à siccité. On termine comme pour la poudre et on obtient ainsi la teneur de 2 gr. 50 d'extrait.

Yvon (**77**) la même année fait une étude sur le vin de quinquina et sa teneur alcaloïdique. Il lui faut connaître la richesse des écorces employées et il les dose par la méthode de G. Bertrand à l'aide de l'acide silicotungstique (**1**). Son procédé est aussi applicable à l'extrait sec. Le voici pour la poudre :

Placer dans un flacon à large ouverture 10 gr. de quin-

(1) Voir index bibliographique (**5**).

quina pulvérisé (tamis n° 40), 10 cc. d'HCL au 1|10 et 90 cc. d'eau. Laisser en contact 24 heures en agitant *fréquemment*. On filtre et on traite 10 cc. du filtrat dans une boule à décantation par 50 cc. d'éther et 0 cc. 5 de lessive de soude. On agite vivement (cent secousses) ; on laisse reposer et on agite de nouveau (cent secousses) ; puis on abandonne l'appareil vertical. Après séparation, on décante le liquide aqueux. *Il est important* de laver l'éther par plusieurs fois 10 cc. d'eau et jusqu'à ce que l'eau se rassemble *incolore*. On agite alors (cent secousses) l'éther chargé d'alcaloïdes avec 10 cc. d'HCL à 1 $^0/_0$. On décante la solution chlorhydrique et on rince l'ampoule avec un peu d'eau distillée. On épuise une deuxième fois par 10 cc. d'HCL à 1 $^0/_0$. Les liqueurs acides sont recueillies dans un vase de Bohème et, *c'est le point important*, on les chauffe au B.-M. jusqu'à ce que toute trace d'éther ait disparu. On ajoute alors un léger excès de réactif silico-tungstique et on agite vivement. Après repos, la couche surnageante doit être *limpide* (1). Le contraire rendrait difficiles la filtration et le lavage du précipité et on obtiendrait un résultat inexact.

On filtre sur un Berzélius, jusqu'à ce que l'eau de lavage ne s'écoule plus acide. On place le filtre encore humide dans une capsule de platine tarée ; on chauffe modérément d'abord, puis à cendres blanches. On pèse après refroidissement. Le poids trouvé, multiplié par 0,22, donne le poids moyen des alcaloïdes totaux contenus dans 1 gr. de quinquina.

Warin (**74**) en 1903 fait une étude comparative de quelques procédés de dosage et opine pour le procédé de la Pharmacopée suisse. Il en modifie quelques détails et le termine par un dosage alcalimétrique. Voici le mode opératoire :

Humecter, dans un flacon émeri de 300 cc. bien sec, 12 gr. de poudre par 120 gr. d'éther. Agiter de temps en temps et, au bout de 10 minutes, additionner de 10 gr. d'am-

(1) Sinon c'est que l'éther ne serait pas complètement évaporé. Il faudrait reporter au B.-M. et agiter jusqu'à éclaircissement.

moniaque. Après une heure de contact, avec trois agitations de 5 minutes, ajouter 10 gr. d'eau, agiter 5 minutes et laisser reposer.

Faire évaporer au B.-M. 50 gr. (= 5 gr. de poudre) du liquide éthéré. Reprendre par 10 gr. d'alcool à 95°, ajouter 20 gr. d'eau et titrer par n cc. d'HCl N/10 à l'hématoxyline. Le poids moléculaire moyen des alcaloïdes étant de 310, multiplier *n* par 20 et par 310, afin d'avoir la teneur pour cent en alcaloïdes totaux.

En 1904, Denigès, Panchaud, Beuttner et Léger exposent leurs travaux sur le quinquina.

Denigès (**16**) avait montré l'année d'avant que la quinine, salifiée par un acide oxygéné tel que SO^4H^2, donne des solutions présentant à la lumière solaire une belle fluorescence bleue. A la lumière artificielle, il est indispensable d'employer l'arc électrique pour percevoir cette fluorescence. Mais la lumière d'un petit ruban de magnésium permet de s'en rendre compte très nettement de jour ou de nuit.

Il présente alors (**17**) une méthode de dosage approché par fluoroscopie, qu'il applique aux préparations de quinquina. Ce dosage emploie des tubes témoins contenant des solutions de quinine à titre connu et croissant.

Les liquides à comparer sont obtenus pour l'extrait et l'écorce en reprenant par de l'eau sulfurique les alcaloïdes emmenés par un premier épuisement en milieu éthéré (1).

Panchaud (**54**) critique l'application au quinquina de la méthode générale de Keller qui donne de trop faibles résultats. Il la modifie d'ailleurs par endroits et c'est une complication. Il vaut donc mieux appliquer un procédé plus simple, tel que celui qu'il préconise :

3 gr. de poudre fine sont traités dans une fiole sèche de 200 cc. par 30 gr. de chloroforme et 90 gr. d'éther, pendant 10 minutes, en agitant fréquemment. On ajoute 3 cc. de

(1) L'auteur montrera ultérieurement (**18**) que l'addition de formol exalte très fortement les caractères fluoroscopiques des alcaloïdes du quinquina.

soude à 10 % et on laisse une heure en contact en agitant fréquemment.

Après cinq minutes de repos, on décante, dans un Erlenmeyer de 300 cc. taré, 100 gr. de solution limpide, qu'on évapore jusqu'à réduction à 10 gr. On ajoute alors 30 cc. d'éther, 10 cc. d'alcool, 10 cc. d'eau, 2 gouttes d'hématoxyline à 1 %. On agite et on titre par HCL N/10 jusqu'à coloration rouge brun.

On ajoute alors 30 cc. d'eau, on bouche et agite ; on continue l'addition d'HCL, en bouchant et en agitant souvent, jusqu'à teinte jaune citron de la solution aqueuse. *Chaque cc. d'HCL N/10 correspond à 0 gr. 03049 d'alcaloïdes totaux.* En multipliant par 40, on a la teneur de 100 gr. de drogue.

Beuttner (**4**) présente immédiatement quelques remarques sur la méthode de Panchaud. Entre autres, l'addition de grandes quantités d'eau empêche le passage complet des alcaloïdes dans l'éther ; toutefois quelques grammes sont sans inconvénient. De même la quantité d'ammoniaque peut être diminuée.

Il dose ainsi l'extrait de quinquina :

1 gr. 20 est dissout dans un ballon taré de 200 cc. par un mélange de 4 gr. d'alcool et 8 gr. d'eau. On ajoute 5 gr. de sable et on évapore au B.-M. à 12 gr. On ajoute 90 gr. d'éther, 30 gr. de chloroforme, 1 gr. d'ammoniaque diluée et on agite un quart d'heure. Après un quart d'heure de repos, on décante 100 gr. de solution éthérée, à travers un tampon de coton bien sec et préalablement dégraissé à l'éther, dans un ballon de 300 cc. On distille l'éther-chloroforme. Le résidu est repris par 10 cc. d'alcool absolu ; on ajoute 10 cc. d'eau et 30 cc. d'éther, 3 gouttes d'hématoxyline au 1/100 et on titre avec HCL N/10. Le résultat trouvé correspond à 1 gr. d'extrait sec.

Léger (**43**) essaye quatre procédés :

I. — Un poids correspondant à 6 gr. de poudre desséchée à 100° est mis en contact 12 heures avec 150 cc. de mélange éthéro-alcoolique ammoniacal (liquide de Prollius

modifié) (1). On filtre 120 cc. de liquide (= 5 gr. de poudre) qu'on distille en plusieurs fois dans un ballon de 125 cc. Le résidu bien desséché est repris par 12 cc. d'HCL au 1/15° (en volume). On facilite cette reprise en introduisant dans le ballon quelques grains de pierre ponce, avant de fermer par un bouchon de caoutchouc et d'agiter vivement. On passe sur un très petit filtre pour séparer la matière céréo-résineuse et on traite 10 cc. du filtrat dans une boule à décantation par 20 cc. de chloroforme et 4 cc. d'ammoniaque dédoublée. Après agitation et repos, on soutire le chloroforme chargé d'alcaloïdes dans une autre boule à décantation. La liqueur ammoniacale est épuisée à nouveau avec 2 fois 20 cc. de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques réunies sont lavées par 2 cc. d'eau distillée et, après repos, filtrées sur un petit filtre plissé au-dessus d'un Erlenmeyer taré de 90 cc. Le filtre est lavé au chloroforme et le tout est distillé en plusieurs fois. On sèche à 100° jusqu'à poids constant et pèse. Le résultat, multiplié par 24, donne le pourcentage en alcaloïdes.

II. — La même dose de poudre est mise à macérer 4 heures avec 120 cc. de chloroforme et 5 cc. d'ammoniaque. On filtre 100 cc. de liquide (= 5 gr. de poudre) et on termine comme en I.

III. — La même dose de poudre est mélangée au mortier avec 2 gr. de magnésie calcinée et 4 cc. de lessive de soude des savonniers au 1/4 (en volume). Après deux heures de contact, on ajoute 150 cc. de chloroforme, on pèse le tout et on chauffe à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, on rétablit le poids primitif, on agite et on filtre 120 cc. de chloroforme (= 5 gr. de poudre). On termine comme en I.

IV. — Ce procédé est imité de celui de Portes (2) :

La même dose de poudre est traitée dans un flacon émeri à large ouverture par 6 cc. d'ammoniaque et 24 cc. d'alcool à 90°. Après une heure de macération et en agitant de temps en temps, on ajoute 120 cc. d'éther et on agite vivement. Le

(1) Loco citato. Page 480.

(2) Voir plus haut page 34.

bouchon est solidement fixé et on abandonne 6 h. en agitant souvent. On filtre dans un entonnoir couvert 120 cc. de liquide (= 4 gr. 80 de drogue) et on termine comme en I.

Conclusion avec chiffres à l'appui. Le dernier procédé serait optimum.

Robertson (**60**) en 1905 s'appuie sur la réaction suivante :

Les alcaloïdes du quinquina, traités par le sulfocyanure d'ammonium et un sel de Zn ou de Hg, donnent des sels doubles insolubles.

Il précipite donc les alcaloïdes par un excès de réactif et dose ensuite l'excès de sulfocyanure. Pour calculer, il emploie la formule :

$$4\ C^{19}H^{22}N^2O,\ 3\ Zn(CNS)^2,\ 6\ KCNS.$$

Vigneron (**69**) la même année donne un procédé basé sur l'obtention de la quinine sous forme de sulfate pauvre en cinchonidine et sur la précipitation de cette quinine à l'état de chromate dans une liqueur saturée de ce sel (réaction de Vrij).

Les alcaloïdes totaux de 25 gr. de poudre sont obtenus par la méthode de Grandval et Lajoux ou par celle de Portes qui est préférable. Pour en extraire la quinine sans entraîner trop de cinchonidine, on les traite une première fois par 20 fois leur poids d'éther pur et on agite avec quelques petits fragments de pierre ponce trempés préalablement dans l'alcool à 98°. (L'alcool aide à la séparation de la quinine). Après 6 heures de contact à 15° et en agitant quelques fois, on filtre la liqueur éthérée au-dessus d'une capsule de porcelaine et on abandonne à l'évaporation spontanée. On traite une seconde fois le résidu par la même quantité d'éther. Après 12 h. de contact, on filtre et recueille dans la même capsule. On laisse évaporer jusqu'à réduction à 12 cc. environ. On ajoute 5 cc. d'alcool, 100 gr. d'une solution aqueuse saturée à froid de sulfate de quinine basique pur (Codex), puis 10 gouttes d'hématoxyline à 1 %.

On porte au B.-M. bouillant pour éliminer l'alcool et

l'éther et, pendant ce temps, on verse 2 cc. 5 de SO^4H^2 au dixième et q. s. de SO^4H^2 au vingtième pour coloration jaune citron de la liqueur.

On abandonne au repos et ainsi, au bout de 24 h., le sulfate de quinine et très peu de sulfate de cinchonidine sont les seuls à cristalliser. On filtre, lave avec de l'eau chargée de sulfate de quinine et ensuite avec plusieurs fois 5 cc. d'eau distillée. On sèche à 100° et pèse un poids P de sulfates anhydres.

Pour déterminer la teneur en sulfate de quinine pur on prélève 0 gr. 75 du poids P qu'on dissout à l'ébulition dans 85 gr. d'une solution saturée à froid de chromate de quinine pur. On ajoute 0 gr. 20 de chromate neutre de potasse dissous dans un peu d'eau. Après refroidissement, on passe sur un filtre sans plis et le précipité est lavé avec q. s. de la solution de chromate de quinine pour avoir 100 cc. de filtrat. Si ce dernier liquide, par l'addition de quelques gouttes de lessive de soude, donnait un précipité, le sulfate considéré aurait déjà une teneur en cinchonidine de 4 $^0/_0$ environ (1).

On sèche à l'étuve à eau bouillante le chromate anhydre $(C^{20}H^{24}N^2O^2)^2 Cr O^4$ et on pèse ainsi la quantité de sulfate de quinine anhydre contenu dans 25 gr. de poudre (2).

Le Docteur Florencé (**25**) en 1906 donne :

I. — Une méthode d'estimation rapide :

Extraction. Introduire dans un flacon à conserves sans épaulement 12 gr. de poudre fine et 120 gr. d'éther à 65. *exempt d'alcool.* Agiter et ajouter 10 cc. de Na OH au $\frac{1.}{10}$ Laisser en contact 1 h. en agitant souvent et ajouter 10 cc. d'eau pour pelotonner la poudre. Décanter l'éther et le passer avec légère expression sur un entonnoir sans douille, garni d'ouate hydrophile.

(1) Dans ce cas enlever l'excès de cinchonidine en lavant à nouveau le précipité par 100 cc. de solution saturée de chromate de quinine.

(2) Le chromate et le sulfate de quinine ont des poids moléculaires très voisins. Voir plus bas page 49.

Défécation (pas indispensable pour tous les quinquinas). Agiter fortement l'éther avec 25 cc. d'eau de chaux seconde pour enlever les matières résineuses.

Dosage des alcaloïdes totaux. Introduire 100 gr. de l'éther déféqué dans un flacon à conserves, 30 cc. d'eau et, avec une burette graduée, de la solution N/10 d'acide oxalique dans l'*éther exempt d'alcool* et faite *extemporanément.* Les alcaloïdes précipitent blancs et purs, mais, par agitation *vigoureuse,* les oxalates, sauf celui de quinine, se dissolvent dans l'eau. On ajoute de la solution oxalique jusqu'à ce qu'une goutte ne produise plus de louche dans l'éther qui surnage limpide. Le nombre de cc. employés, multiplié par le coefficient 0,035 (coefficient moyen d'où dosage approximatif), donne le poids d'alcaloïdes totaux contenus dans 10 gr. de drogue.

Dosage de la quinine. Décanter l'éther, filtrer et laver les oxalates d'alcaloïdes au compte-gouttes jusqu'à ce que l'eau de lavage ne donne plus de trouble notable par l'eau de chaux. Les oxalates d'alcaloïdes, *sauf celui de quinine,* ont été entraînés. Sécher et peser. Le poids obtenu, multiplié par 1,1816, donne le résultat en sulfate de quinine Codex à 7 Aqua.

II. — Un procédé de dosage rigoureux :

Traiter comme au I 12 gr. de poudre fine par 10 cc. de NaOH au 1/10 en agitant vivement et plusieurs fois. Introduire dans un appareil à extraction continue, tel que le digesteur de Payen et épuiser avec le mélange (éther 4 parties, chloroforme 1 partie), jusqu'à ce que ce dissolvant ne précipite plus par 1 goutte de solution éthérée d'acide oxalique. Déféquer *avec beaucoup de soin* à 2 ou 3 reprises par de l'eau de chaux. Celle-ci, séparée dans un entonnoir à robinet, est elle-même agitée 2 fois avec de l'éther pour lui enlever les traces d'alcaloïdes dissous. Les liqueurs éthérées sont réunies et évaporées en totalité ou en partie aliquote connue dans un Erlenmeyer taré. Sécher et peser ainsi les *alcaloïdes totaux.*

Dosage de la quinine. Dissoudre les alcaloïdes dans l'ether additionné de son cinquième de chloroforme exempt d'alcool. Ajouter 30 cc. de solution aqueuse saturée d'oxalate de quinine et précipiter par la solution N/10 d'acide oxalique comme ci-dessus. Décanter l'éther sur un filtre Schleicher taré et, après évaporation de l'éther, passer, dessus, l'eau et les alcaloïdes. Les laver au compte-gouttes avec la solution d'oxalate de quinine jusqu'à ce que l'eau de lavage ne donne plus qu'un trouble très faible avec l'eau de chaux. Laisser égoutter et comprimer doucement le filtre et son contenu dans des doubles de papier à filtrer et le peser *humide*. Passer à l'étuve dont on monte lentement la température à 100° et peser à nouveau. Noter, en grammes, la différence entre les deux pesées et multiplier cette différence par 0,00069 (solubilité de l'oxalate de quinine dans 1 cc. d'eau). Retrancher ce produit et la tare du filtre du poids total trouvé après l'étuvage à 100°.

On a ainsi l'oxalate de quinine, qu'on évalue en sulfate comme au I.

Matolcsy (**47**) ayant constaté, la même année, que l'alcool amylique dissout les quatre alcaloïdes principaux du quinquina, et que l'éther ne dissout que la quinine et la quinidine, dose séparément ces deux groupes de bases :

Les liqueurs d'épuisement de l'écorce et de l'extrait sont alcalinisées par un lait de chaux et agitées avec de l'alcool amylique après saturation par le chlorure de sodium. L'alcool amylique séparé est évaporé dans un vase taré ; le résidu (alcaloïdes totaux) est pesé, redissout dans HCL dilué, et déplacé par NaOH. Le mélange alcalin est agité avec l'éther qui ne dissout que la quinine et la quinidine. On évapore, sèche et pèse. La différence au premier résultat donne le poids de (cinchonine + cinchonidine).

Rupp et Seegers (**61**) en 1907, s'appuyant sur ce que l'hématoxyline a un virage délicat à saisir, surtout avec des solutions extractives légèrement colorées, proposent d'autres indicateurs. Avec des solutions incolores, ou

presque, on peut employer la dinitrophénolphtaléine ou plus simplement le p-nitrophénol qui sont tous deux incolores en milieu acide et qui virent au jaune en solution alcaline.

Pour des solutions fortement colorées, il faut employer la tétrachlorotétrabromophénolphtaléine incolore en milieu acide et virant au bleu en milieu alcalin.

Il faut avoir soin d'opérer en milieu assez alcoolique pour que les alcaloïdes ne précipitent pas, ce qui entraînerait la plus grande partie de l'indicateur.

En 1908 le *Codex Français* (1) impose le procédé de dosage suivant : introduire dans un flacon-émeri à large ouverture de 1 litre le poids correspondant à 30 gr. de poudre desséchée à 100° et verser dessus le mélange suivant, fait d'avance : ammoniaque 35 cc., alcool à 95° q. s. pour 180 cc. Laisser en contact une heure en agitant de temps en temps et ajouter 720 cc. d'éther. Fixer avec soin le bouchon et laisser en contact 6 heures, en agitant fréquemment. Passer sur un filtre à plis, avec un entonnoir couvert, et recueillir 750 cc. de solution (= 25 gr. de poudre).

Chasser par distillation tout l'éther en utilisant plusieurs fois un ballon de 500 cc., en le plongeant dans un récipient d'eau chaude. Après la distillation de l'éther, passer au B.-M. dans un ballon de 125 cc., pour enlever *tout* l'alcool.

Reprendre les alcaloïdes qui sont alors immergés dans un peu d'eau par 40 cc. d'HCL dilué, en chauffant légèrement au B.-M. Après refroidissement, passer sur un filtre plat dans un entonnoir à longue tige disposé au-dessus d'une ampoule à décantation de 250 cc.

Traiter par 125 cc. de chloroforme et de l'ammoniaque en q. s. pour un léger excès à l'odorat. Après agitation et repos, soutirer le chloroforme dans une seconde ampoule et épuiser à nouveau la liqueur ammoniacale par 2 fois 125 cc. de chloroforme. Laver les solutions chloroformiques

(1) *Codex* de la Pharmacopée française, édition de 1908, p. 574.

par 10 cc. d'eau distillée et, après séparation de l'eau, distiller jusqu'à obtention de 200 cc. de liquide. Après refroidissement, verser la solution chloroformique concentrée dans un ballon jaugé de 250 cc. ; laver au chloroforme le ballon à distillation et réunir à la solution. Compléter à 250 cc. par du chloroforme et mêler.

Distiller à sec 50 cc. de cette liqueur (1) (=5 gr. de poudre) dans un Erlenmeyer de 90 cc., sécher à 100° et peser le poids des alcaloïdes totaux. Le titre minimum devra être de 5 %.

Dosage de la quinine. — Distiller les 200 cc. de liqueur chloroformique restant du dosage précédent, en plusieurs fois, dans un Erlenmeyer de 125 cc. Faire cristalliser la cinchonine et la majeure partie de la cinchonidine par addition de 50 cc. d'éther au résidu poisseux.

Après quelques minutes de repos, décanter la solution éthérée et laver les cristaux par 3 fois 25 cc. d'éther. Réunir les liqueurs éthérées dans un ballon et distiller presque tout l'éther. Abandonner dans une capsule à l'évaporation spontanée le concentré éthéré et les liqueurs de lavage.

Reprendre le résidu par 20 cc. de SO^4H^2 à 2 % et chauffer au B.-M. jusqu'à dissolution complète. Ajouter à la solution chaude q. s. d'ammoniaque diluée jusqu'à ce que le précipité formé d'abord cesse de se redissoudre. Ramener alors *à très légère réaction acide au tournesol* par instillations de SO^4H^2 à 5 % et abandonner 12 heures à la cristallisation dans un endroit frais.

Recueillir les cristaux sur une plaque de porcelaine percillée de 2 cm. de diamètre, recouverte d'une plaque de flanelle légèrement débordante. Essorer le sulfate à la trompe et laver avec trois fois 2 cc. d'eau ayant déjà rincé la capsule à cristallisation. Retourner l'entonnoir et détacher le gâteau de sulfate de quinine qui est abandonné d'abord à la dessiccation à l'air, puis ensuite séparé de la rondelle de flanelle.

Achever la dessiccation à 100° dans un verre de montre

(1) Les 200 cc. restants serviront ultérieurement au dosage de la quinine.

et peser le sulfate placé entre deux verres de montre rodés et tarés. Le poids minimum à trouver devra être de 0 gr. 251 ce qui correspond à 1 gr. 257 °/₀ de sulfate basique anhydre, souillé d'un peu de sulfate de cinchonidine. *Quant à l'extrait de quinquina (jaune)* (1), opérer comme pour la poudre en partant de 2 gr. d'extrait. Le titre d'alcaloïdes totaux minimum est de 10 °/₀.

Vigneron (**70**) en 1911 publie un procédé très étudié qui donne, dit-il, de meilleurs résultats que le procédé officinal (chiffres à l'appui) et est moins onéreux.

Pour contrôler les résultats et établir certains facteurs de correction, on fait macérer 150 gr. de la poudre à essayer dans 1.500 cc. d'HCL à 1 °/₀ pendant 36 h. dont 24 h. d'agitation fréquente. On filtre pour avoir le liquide [I] qui abandonnera les alcaloïdes quand il sera traité par un alcali. L'optimum est une solution ammoniaco-sodique, saturée au préalable des alcaloïdes du quinquina à essayer. Une correction est à faire aussi à cause de la présence des chlorures de sodium et d'ammonium qui influent sur la solubilité des alcaloïdes dans l'eau. Voici les dispositions à prendre :

On évapore 125 cc. de [I] au B.-M. bouillant dans une capsule, après addition de 4 cc. de SO^4H^2 N/10 ; et, au fur et à mesure de l'évaporation, on ajoute 125 nouveaux centimètres cubes de [I] jusqu'à obtention du poids primitif. Après quelques heures de repos, on filtre et on rétablit le volume de 125 cc. en lavant le filtre à l'eau. C'est le liquide [II] tel que *100 cc. renferment les alcaloïdes salifiables de 20 gr. de quinquina.*

On prépare la solution alcaline suivante :

Lessive des savonniers.....	50 cc.	solution [A]
Ammoniaque officinale.....	15 cc.	
Eau distillée..... q. s. p.	250 cc.	

On en prend 25 cc. sur lesquels on fait tomber en agitant 100 cc. de [I]. On filtre après 30 minutes de repos, lave le précipité qu'on dissout par 25 cc. d'HCL à 1 °/₀ instillés

(1) *Codex* de la Pharmacopée française, édition de 1908, p. 282.

sur le filtre. On verse un excès (15 cc.) de filtrat dans 60 cc. de [A] et on filtre. *On a ainsi la solution alcaline* [*B*] *saturée des alcaloïdes du quinquina à essayer*.

30 cc. de [B] sont additionnés, dans un verre à pied, de 90 cc. d'HCL à 1 $^0/_0$, puis, jusqu'à précipité persistant par l'agitation, de q. s. d'une solutionde chlorhydrate de quinine à 1 gr. 25 pour 100 cc. La quantité sera de 0 cc. 5 environ ; *c'est le facteur* [α]. On dissout alors le léger précipité de quinine par 4 gouttes d'ammoniaque et on ajoute enfin q. s. du liquide [II], jusqu'à précipitation persistante par l'agitation. La quantité sera de 10 cc. environ ; *c'est le facteur* [β].

Ceci fait, à 30 cc. de [B], on ajoute [α] *par petites quantités*, puis [β], puis 100 cc. de [II]. On agite, abandonne 30 minutes, décante sur un petit filtre ; on y fait passer le précipité gris pâle des alcaloïdes, qu'on lave avec un peu d'eau et qu'on dessèche à une température inférieure à 45° (1).

DOSAGE DE LA QUININE. Le filtre chargé des alcaloïdes totaux *bien secs* est découpé dans le verre à précipitation et trituré avec trois fois 50 cc. d'éther. On filtre ce dernier sur une capsule et on lave le filtre avec 2 fois 25 cc. d'éther. On évapore à 30°. On reprend, en s'aidant du B.-M., par 6 cc. de SO^4H^2 à 5 $^0/_0$. On ajoute 2 cc. de la même solution sulfurique et 100 cc. de la solution suivante :

SO^4H^2 N/10	1 cc.
Chromate de quinine q. s. pour saturer.	
Eau distillée	q. s. p. 100 cc.

On ajoute ensuite 8 gouttes de solution au 1/10 de chromate neutre de potasse qui va se transformer en chromate rouge, puis de l'ammoniaque *diluée*, juste en q. s. pour ramener le sel de potassium à l'état de chromate jaune. Le mélange possède alors une réaction neutre ou à peine acide au tournesol. On ajoute alors 3 gouttes de SO^4H^2 N/10 et laisse cristalliser 12 heures en lieu frais. Les chromates de quinine et de cinchonidine cristallisent seuls, l'éther ayant

(1) Conserver le verre ayant servi à la précipitation.

enlevé d'ailleurs presque toute la cinchonidine. On les lave par 50 cc. de solution saturée de chromate de quinine et on les reçoit sur deux filtres équilibrés. On sèche à 45° et on pèse la quantité de chromate de quinine contenue dans 20 gr. de poudre. C'est sensiblement le poids de sulfate anhydre, puisque *76 gr. de chromate correspondent à 75 gr. de sulfate neutre anhydre.*

DOSAGE DES ALCALOIDES TOTAUX. On opère d'une façon analogue : On précipite les alcaloïdes dans 50 cc. de [II] par 15 cc. de [B] additionnés de $\frac{\alpha}{2} + \frac{\beta}{2}$. Le précipité alcaloïdique très peu lavé est séché à *une température inférieure à 45°*. On traite le filtre et son contenu par 3 fois 50 cc. du mélange (éther 1 partie, chloroforme 3 parties). On filtre, évapore doucement au B.-M. et pèse le poids d'alcaloïdes totaux contenus dans 10 gr. de poudre.

En 1912, Daëls (**13**) préconise le procédé suivant : mélanger dans un ballon de 400 cc 10 gr. de poudre, 200 cc de chloroforme et 50 cc. de NaOH à 2 %. On pèse le tout et on porte 30 minutes au B.-M. avec un réfrigérant à reflux. On rétablit le poids primitif, filtre sur Kieselguhr et on traite, dans une ampoule, 150 cc. de liqueur chloroformique par 150 cc. de SO^4H^2 N/10. On filtre sur Kieselguhr et on titre 100 cc. de filtrat acide par la méthode en retour, à l'hématoxyline, et on rapporte à 100 gr. de poudre.

L'auteur a constaté expérimentalement qu'une ébullition de 30 minutes fait passer en solution dans 100 gr. de chloroforme une quantité de NaOH correspondant à 0 cc. 4 de NaOH N/10. On retranche donc du pourcentage trouvé 0,2432 (quantité d'alcaloïdes correspondant à 0 cc. 4 de NaOH N/10, passé du chloroforme dans la solution acide).

En 1913, Ployart et Vallée, Kruyssè, Richter exposent leurs travaux.

Ployart et Vallée (**55**) donnent un procédé de dosage qui combine le procédé de la Pharmacopée belge (1) et le procédé d'Yvon à l'acide silico-tungstique :

(1) Pharmacopée Belge, édition de 1906, page 73.

Un poids correspondant à 7 gr. de poudre desséchée à 100° et passée au tamis n° 45 est traité pendant 3 h. de contact avec agitations fréquentes par 140 gr. de chloroforme et 10 cc. d'ammoniaque diluée, dans un ballon de 200 cc. Puis on ajoute 3 gr. de gomme adragante, 20 cc. d'eau et on agite pour agglomérer la poudre. Après 1 h. de repos, on passe sur un filtre sec et couvert ; 100 gr. de chloroforme sont distillés (= 5 gr. de poudre) dans un matras. Le résidu est dissous au B.-M. tiède, dans 5 cc. d'alcool à 95°. La solution alcoolique et les liquides de lavage de la capsule (5 cc. d'alcool et 2 fois 25 cc. d'éther) sont réunis et traités dans une ampoule par 15 cc. d'HCL au 1/250. Après repos, on filtre la solution chlorhydrique sur un filtre plat et mouillé, qu'on lave par 10 cc. d'eau. On épuise à nouveau par 15 cc. d'eau chlorhydrique et on lave le filtre par 2 fois 10 cc. d'eau. Les solutions acides sont débarrassées de toute trace d'éther à l'aide du B.-M. bouillant et portées à 100 cc. par les eaux de lavage et q. s. d'eau distillée.

On prélève 20 cc. de cette dilution sur laquelle on fait agir le réactif silico-tungstique et on termine comme l'a indiqué Yvon.

Kruysse (**40**) base un procédé de dosage sur l'insolubilité du nitroprussiate de quinine :

On fait une pâte avec 5 gr. de poudre très fine, 3 cc. 5 d'eau et 1 cc. d'ammoniaque au 1/10°. On ajoute 2 gr. 50 de chaux et on épuise au Soxhlet par l'acétone. On évapore à siccité la liqueur acétonique et on reprend par HCL dilué. On libère par un alcali et on redissout les alcaloïdes totaux dans l'éther. On traite par HCL dilué. La solution chlorhydrique est exactement neutralisée et additionnée à chaud d'oxalate d'ammoniaque. Les oxalates d'alcaloïdes cristallisent par refroidissement. On les recueille, on les dissout dans HCL dilué et on précipite par la chaux l'acide oxalique libéré. On filtre, neutralise exactement et on ajoute à la solution chaude 0 gr. 50 de nitroprussiate de soude. Par refroidissement le nitroprussiate de quinine cristallise. On

recueille, sèche et pèse un poids p : $[p \times 1{,}03 + 0{,}05]$ (1) donne en grammes le poids de sulfate de quinine contenu dans 5 gr. de poudre.

Richter (**59**) chauffe pendant un quart d'heure au B.-M. le mélange (3 gr. 75 de poudre + 20 cc. d'eau + 2 cc. 5 d'HCL au 1/4). Après refroidissement, il ajoute 30 gr. de chloroforme, 60 gr. d'éther, 10 cc. de NaOH au 1/10, 1 gr. de gomme adragante et il agite un quart d'heure. Il épuise, après repos et filtration, 60 gr. de liquide (= 2 gr. 50 de quinquina) par 20, 20 et 10 cc, d'HCL N/10. Il lave ensuite le liquide éthéré par 3 fois 10 cc. d'eau. Les eaux de lavage jointes aux solutions acides sont débarrassées d'éther à l'aide d'un B.-M. et, après refroidissement, complétées à 200 cc.

Il prélève 100 cc. qu'il additionne de 20 cc. d'eau et 30 cc. d'acide picrique N/20. Après agitation et dépôt du précité, il filtre 50 cc. de liqueur qu'il titre à la phtaléine par n cc. de KOH N/10 :

$(70\text{-}3n) \times 0{,}7723 =$ le pourcentage des alcaloïdes.

Dufilho (**23**) en 1914 donne un procédé volumétrique précis dont voici le principe :

a) Combiner en vase clos au B.-M. les alcaloïdes avec SO^4H^2, déplacer par NaOH et dissoudre dans l'éther-chloroforme.

b) Laver la solution éthéro-chloroformique par une solution saturée de sulfate de soude qui élimine NaOH et les impuretés.

c) Chasser au B.-M. et à l'air libre ensuite l'éther-chloroforme en présence d'un excès mesuré de SO^4H^2 N/10.

d) Titrer l'excès d'acide par NaOH N/10.

e) Libérer à nouveau les alcaloïdes par un excès de lessive de soude et les reprendre par le distillat éthéro-chloroformique.

f) Séparer à nouveau l'éther-chloroforme et l'évaporer

(1) 0,05 représente les pertes de quinine à l'état d'oxalate et de nitroprussiate entraînés.

entièrement en présence d'une quantité nécessaire et suffisante de SO^4H^2.

g) Faire cristalliser par addition d'éther.

h) Dissoudre dans le résidu cristallin les sulfates d'alcaloïdes autres que celui de quinine par q. s. de solution saturée de sulfate de quinine *pur bien exempt de cinchonidine*. Titrer alors les autres sulfates par NaOH N/10 à la phénolphtaléine. On a le sulfate de quinine par différence.

Voici le mode opératoire pour titrer un extrait : en délayer 3 gr. au mortier de verre dans 10 cc. de SO^4H^2 $N_.$ Décanter dans un flacon-émeri de 200 cc., laver le mortier par deux fois 10 cc. d'eau distillée, qu'on ajoute au mélange sulfurique. Porter un quart d'heure le flacon bouché au B.-M bouillant, en agitant souvent. Après refroidissement *complet*, ajouter 50 cc. d'éther, 25 cc. de chloroforme et 4 cc. de lessive de soude. Refroidir *complètement* sous l'eau en agitant 10 minutes.

Laisser reposer dans une ampoule à décantation 10 minutes. Rejeter la couche inférieure aqueuse et laver l'éther-chloroforme par 4 fois ou plus 25 cc. de solution saturée de sulfate de soude, jusqu'à non alcalinité (à la phtaléine) de la solution de lavage.

Distiller dans un petit ballon 50 cc. (=2 gr. d'extrait) d'éther-chloroforme additionnés de 25 cc. de SO^4H^2 N/10. Les alcaloïdes passent à l'état de sulfates. On dose l'excès d'acide par n cc. de NaOH N/10 au tournesol (pousser jusqu'au bleu violacé),

$(25 - n) =$ xcc. de SO^4H^2 non combiné
$x \times 1{,}52 =$ la quantité d'alcaloïdes totaux pour 100 gr. d'extrait.

Dosage de la quinine. — On verse dans le même ballon l'éther-chloroforme distillé et 4 cc. de lessive de soude. On agite le tout dans une ampoule à décantation pendant 5 minutes. Après repos, on décante la liqueur bleue et on lave comme précédemment l'éther-chloroforme par la solution de sulfate de soude. On distille au B.-M. en présence de x cc. (nombre trouvé ci-dessus) de SO^4H^2 N/10. La solu-

tion de sulfates d'alcaloïdes est transvasée dans une capsule de porcelaine avec 2 fois 10 cc. d'eau distillée, eau qui a lavé l'Erlenmeyer et on évapore au B.-M bouillant à consistance sirupeuse. Après refroidissement, on ajoute 10 cc. d'éther qu'on évapore ensuite avec précaution. On recommence cette opération une seconde fois pour avoir enfin les sulfates d'alcaloïdes cristallisés.

On les triture longuement avec plusieurs fois 15 à 20 cc. d'une solution saturée à 20° de sulfate de quinine chimiquement pur (1). On transvase chaque fois la solution trouble dans un flacon émeri de 250 cc., jusqu'à obtention de 200 cc. d'un liquide qui contient en suspension le sulfate de quinine et en solution les autres sulfates d'alcaloïdes.

Après repos, on passe sur ouate hydrophile jusqu'à parfaite limpidité et on prélève 100 cc. du filtrat. En présence de phtaléine, on dose par y cc. de NaOH N/10 et le calcul suivant donne en grammes le sulfate de quinine basique contenu dans 100 gr. d'extrait :

$$\left[\frac{x}{2} - (y - 4)\right] \times 4,36$$

Remarque. — Le facteur de correction 4 vient de ce que 100 cc. de solution saturée de sulfate de quinine pur correspondent exactement à 4 cc. de NaOH ou SO^4H^2 N/10.

Titrage d'une poudre. — 10 gr. de poudre sont traités par le même procédé dans un flacon analogue. On sépare la liqueur aqueuse par addition de 2 gr. de gomme adragante bien séche et on épuise par le mélange (éther 50 cc. + chloroforme 30 cc.). On en distille 40 cc. seulement (= 5 g. de poudre). Le premier résultat multiplié par 20 donnera le pourcentage en alcaloïdes totaux; pour la quinine le coefficient sera de 40.

Lenci (44) en 1916 précipite les alcaloïdes en solution sulfurique à l'aide d'une solution titrée d'acide picrique:

(1) Barthe donne une bonne méthode d'obtention de cette solution (Bulletin de la Soc. de Phie de Bordeaux, page 33, 1893).

Après une demi-heure de contact, il filtre et titre l'acide picrique restant en solution. De la quantité d'acide précipité, il déduit la quantité d'alcaloïdes transformés en picrates.

Bamberger (3) en 1920 opère ainsi : il chauffe dix minutes au B.-M. 2 gr. 50 de poudre avec 2 cc. d'HCL et 20 cc. d'eau. Après refroidissement, il agite avec 25 gr. de chloroforme et 50 gr. d'éther et ajoute 5 cc. de lessive de soude. Il agite alors vigoureusement (300 fois en 3 minutes) et il ajoute en quantité suffisante (40 à 50 gr.) du plâtre de Paris pour clarifier le mélange. Il décante 60 gr. d'éther-chloroforme, agite avec deux fois 5 cc. de HCL N/10 et 2 fois 10 cc. d'eau. Il réunit ces liquides d'épuisement et y dose l'excès d'acide par KOH N/10 au rouge méthyle.

CHAPITRE VI

SALSEPAREILLE

A l'heure actuelle, la littérature ne contient pas d'indications pour l'estimation des principes actifs rencontrés dans cette Asparaginée.

CHAPITRE VII

SCILLE

Il en est de même pour cette drogue dont on vient récemment d'étudier la composition chimique :

Kopaczewski (**39**) en 1914, Galavielle et Christol (**27**) ces derniers mois, y auraient déterminé divers principes actifs dont le titrage est encore à faire.

CHAPITRE VIII

VALÉRIANE

L'étude pharmacodynamique de cette drogue n'est pas encore une question tranchée. Presque tous les auteurs ont admis, ces dernières années, que la plante fraîche était seule active : Pouchet et Chevalier (**57**) en 1904 ont obtenu, en partant de racines fraîches, une sorte d'extrait fluide très actif contenant entre autres *des bornéols et de l'aldéhyde valérianique*, donnant de l'acide valérianique, nullement antispasmodique, dans les préparations galéniques.

Chevalier (**9**) encore en 1907 essaye d'isoler ces principes et trouve, dans la racine fraîche *stabilisée* par l'alcool à 80° bouillant, un alcaloïde, un glucoside, une matière résineuse, de l'essence, *tous pharmacodynamiquement actifs*.

Ruyden (**62**) en 1917 estime au contraire que l'action de la valériane est due à sa teneur en acide valérianique et en éthers du bornéol. L'évaluation des acides volatils serait un critérium de l'activité de cette plante et il opère ainsi :

Faire bouillir pendant 1 h., au réfrigérant à reflux, 10 gr. de poudre et 100cc. de KOH $\frac{N}{2}$ en solution alcoolique. Rétablir le poids primitif par de l'alcool et filtrer. A 25cc. du filtrat, ajouter 20cc. d'acide phosphorique à 10 % et 75cc. d'eau bouillie. Distiller jusqu'à obtention de 110cc. de distillat, dont on titre l'acidité par la baryte $\frac{N}{10}$ à la phtaléine : *1 cc. de baryte* $\frac{N}{10}$ = *0 gr. 0102 d'acide valérianique.*

Il est ensuite préférable d'ajouter au résidu de la distillation

25cc. d'extrait alcoolique alcalin et 95cc. d'eau, puis de distiller à nouveau et de titrer comme précédemment. Puis additionner les deux résultats.

Goris et Vischniac (**32**) en 1921 appliquent à un extrait aqueux de valériane *stabilisée* un procédé général d'obtention des alcaloïdes. Ils retrouvent les deux, en quantité minime d'ailleurs, qu'avait signalés Waliszewski en 1893. Cette *chatinine* et cette *valérine* sont à la dose de 0 gr. 10 (alcaloïdes totaux) par kilog. de plante fraîche. Ils ont une action physiologique très faible et on ne peut guère leur imputer l'effet thérapeutique de la valériane.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE SPÉCIALE

DE LA

COLA

CHAPITRE PREMIER

Étude comparative de quelques méthodes de dosage des alcaloïdes dans la poudre

Choix d'une Méthode

Il était indispensable de partir d'une poudre fine et dont le coefficient d'humidité fut connu. J'ai donc employé pour tous ces essais la même poudre commerciale, passée au tamis n° 45, après avoir déterminé sa teneur en eau.

Cette teneur en eau fut déterminée sur une prise d'essai de 0 gr. 500, abandonnée à l'étuve à 100°, jusqu'à poids constant et en effectuant toutes les heures une pesée. Après 3 heures d'étuve, la perte maximum fut de 0 gr. 046. Donc 0 gr. 500 de poudre humide correspondaient à 0 gr. 454 de poudre sèche.

J'ai alors appliqué à cette poudre quelques unes des méthodes de dosage que j'ai mentionnées dans la Première Partie.

§ 1er. — PROCÉDÉ DU CODEX (1908) (1)

François (**26**) écrivait en 1913, après une étude très détaillée sur le dosage de la caféine dans quelques formes pharmaceutiques :

« La poudre de Cola n'étant pas pénétrée par la magnésie, « corps insoluble, la caféine n'est pas mise en liberté et ne « passe pas en totalité dans le chloroforme. Une étude com- « plète de cette question s'impose. »

Je débute donc par une étude détaillée du procédé officiel.

Le Codex traite d'abord la poudre par la magnésie en présence d'eau.

(1) Voir page 11.

Ce mélange, épuisé au chloroforme, donne une caféine de premier jet qu'il faut purifier, en la reprenant par l'HCL, avant de la peser.

Mais, avant de donner les résultats qu'il m'a fournis, je ferai quelques remarques sur son application, remarques qui, je pense, faciliteront la tâche aux pharmaciens qui l'emploient actuellement.

L'obtention de la caféine de premier jet est simple et, du premier coup, un chimiste peut l'avoir sans peine. Mais après, il n'en est pas de même et le Codex... n'abonde point en détails.

Voici donc quelques remarques sur le procédé de dosage officiel :

1° Après la reprise des alcaloïdes par l'HCL étendu, 10cc de cette liqueur doivent être additionnés d'ammoniaque « *jusqu'à ce qu'il y ait un excès sensible à l'odorat* ». Cette indication est vague. Le milieu alcalin est indispensable pour libérer les alcaloïdes et permettre leur passage dans le chloroforme. J'ai voulu voir si la quantité d'ammoniaque ajoutée influait sur le dosage, en partant d'une quantité connue de caféine.

La caféine pure employée perdait 6,2 % de son poids par l'étuve à 100°. Donc 2 gr. de cette caféine correspondaient à 1 gr. 876 de produit anhydre. Je fis alors quatre solutions de 0 gr. 20 de caféine dans 12cc. d'HCL au tiers, ce qui correspondait à une poudre de Cola, titrant 2 % d'alcaloïde hydraté. J'ai filtré et traité 10cc de chacune de ces solutions par des volumes différents d'ammoniaque, ainsi que l'indique le tableau ci-après. Le volume le plus faible est indispensable pour avoir une réaction alcaline au tournesol et le second est suffisant pour observer un excès sensible à l'odorat. Puis j'ai terminé le dosage comme l'indique le Codex.

Voici les résultats trouvés et exprimés en caféine *anhydre* :

NH^3 ajouté	5^{cc} 5	7^{cc}	10^{cc}	20^{cc}
alcaloïde trouvé	1 gr. 872	1 gr. 860	1 gr. 872	1 gr. 860

La quantité d'ammoniaque n'influe donc pas sur le dosage. Il y aurait cependant un petit inconvénient secondaire à en ajouter trop (plus de 10cc, par exemple) ; c'est que le chloroforme que l'on récupère à la distillation finale serait ammoniacal et doit être redistillé. Je me suis rendu compte de ce fait expérimentalement.

2° L'épuisement chloroformique qui vient après est complet par trois fois 20cc. de chloroforme. J'ai en effet traité une quatrième fois par 10cc de solvant, qui, soutirés à part et abandonnés à l'évaporation spontanée dans une étuve à 80°, n'ont laissé aucun dépôt. L'épreuve au réactif de Dragendorff, effectuée après, fut également négative.

Quant à la façon d'épuiser, deux agitations de vingt-cinq secousses à trois minutes d'intervalle suffisent pour chaque volume de chloroforme.

3° Les trois liqueurs d'épuisement doivent être lavées par 2cc d'eau distillée. C'est *l'instant critique* du dosage. Il faut bien se garder d'une agitation violente, qui produirait une émulsion pouvant mettre plus de vingt-quatre heures à se séparer.

Cependant, en cas d'accident, voici ce qu'on peut faire : la boule à décantation contenant l'émulsion est complètement vidée dans un Erlenmeyer de 60cc, qu'on plonge quelques secondes dans de l'eau à 80°. L'élévation de température détruit l'émulsion et on vide à nouveau le vase dans l'ampoule. Celui-là est rincé par 2cc de chloroforme qu'on réunit aux liqueurs et, après dix minutes de repos, on peut décanter.

4° La dessication des alcaloïdes à 100° est longue et il faut 3 heures d'étuve pour arriver à poids constant.

Ces éclaircissements, si j'ose dire, ne suffisent pas, à mon avis, à faire du procédé officinal un mode de dosage assez facile. Ce fait a déja été annoncé d'ailleurs par tous les auteurs qui se sont occupés de la question depuis 1908. Certains ont obtenu, avec la même poudre, des résultats variant parfois du simple au double (?). Voyons donc à ce sujet mes résultats :

1er dosage	2e dosage	3e dosage	4e dosage
1 gr. 643 %	1 gr. 617 %	1 gr. 845 %	1 gr. 850 %

Valeur du procédé officiel.

Pour me rendre compte de l'épuisement de la poudre par ce procédé, j'ai recueilli, lors du 4e dosage (1 gr. 850), le mélange *magnésie + poudre* resté sur le filtre après l'épuisement chloroformique ; je l'ai trituré avec 10 gr. de magnésie et 15cc d'eau, etc... Bref j'ai appliqué à nouveau le procédé du Codex.

J'avais obtenu la première fois 1 gr. 850 de caféine pour 100 gr. de poudre. Donc 15 gr. en contenaient $\frac{15 \times 1,85}{100}$ soit 0 gr. 277 qui furent enlevés par 150cc de chloroforme. Mais, à la filtration, le mélange retint 30cc de chloroforme qui contenaient $\frac{30 \times 0,277}{150}$ soit 0 gr. 055 de caféine.

Ces 0 gr. 055 enrichirent d'autant le mélange *magnésie + poudre* qui fut soumis une deuxième fois au procédé du Codex. Le second dosage ayant donné une richesse de 0 gr. 144 %, j'avais récupéré en réalité 0 gr. 144—0 gr. 055, soit 0 gr. 089 % de caféine.

Le mélange *magnésie + poudre* fut soumis une troisième fois au procédé de dosage du Codex. Après filtration du chloroforme — 25cc furent retenus cette fois —, j'en évaporai au B.-M. quelques centimètres cubes dans un verre de montre. Un essai au réactif de Dragendorff fut négatif. Le mélange n'avait cédé cette fois aucune trace de caféine au chloroforme et je ne continuai pas le dosage.

Conclusion. — La poudre de Cola contenait au minimum

1 gr. 850 + 0 gr. 089, soit 1 gr. 939 % de caféine.

Pour obtenir cette richesse, il me fallut appliquer deux fois, à la même poudre, le procédé officiel. Et ce procédé, au résultat le plus élevé qu'il ait donné, avait laissé $\frac{0,089 \times 100}{1,939}$ soit près de 5 % de caféine, lors du premier épuisement !! Voilà un gros reproche à lui adresser.

C'est ce chiffre de 1 gr. 939 qui me servira par la suite de terme de comparaison et que j'ai admis comme richesse de cet échantillon.

Le procédé du Codex m'a fourni des résultats inconstants et inférieurs à la réalité. Aussi, en en conservant le principe, j'en ai successivement modifié quelques-uns des facteurs pour chercher à le rendre meilleur.

MODIFICATION (A) du volume de chloroforme mis en œuvre.

PREMIER DOSAGE.

J'ai appliqué le procédé officinal, mais en épuisant la poudre par un volume double de chloroforme, soit 300cc.

Je recueillis après l'ébullition chloroformique, 265cc de solvant à la filtration, dont j'ai distillé 200cc, etc... La quantité trouvée fut de 1 gr. 800 %.

Le mélange *magnésie + poudre* fut soumis à un second épuisement par 300cc de chloroforme. J'ai retrouvé 0 gr. 240 % d'alcaloïde. Mais les 35cc, (300 — 265), de chloroforme retenu à la première filtration avaient majoré ce résultat de $\frac{35 \times 1,8}{300}$, soit 0 gr. 210. Le second épuisement a donc fourni en réalité 0 gr. 240 — 0 gr. 210, soit 0 gr. 030 %.

Un troisième épuisement n'ayant rien donné, la poudre accuse une richesse de 1,800 + 0,030, soit 1 gr. 830 %, *après deux épuisements.*

DEUXIÈME DOSAGE.

1er	épuisement	1 gr. 760
2e	—	0 gr. 036 après correction
3e	—	0

La richesse accusée est ici de 1 gr. 796 %, *après deux épuisements.*

CONCLUSION. La modification (A) n'améliore pas le procédé officiel.

MODIFICATION (B) du temps d'ébullition chloroformique.

J'ai appliqué le procédé officinal en prolongeant pendant un temps double, soit 2 heures l'ébullition chloroformique.

PREMIER DOSAGE.

1er	épuisement	1 gr. 720
2e	—	0 gr. 030, après correction
3e	—	0

La richesse accusée est ici de 1 gr. 750 %, *après deux épuisements.*

DEUXIÈME DOSAGE.

1er	épuisement	1 gr. 636
2e	—	0 gr. 048, après correction
3e	—	0

La richesse accusée est ici de 1 gr. 684 %, *après deux épuisements.*

CONCLUSION. La modification (B) n'améliore pas le procédé officiel.

MODIFICATION (C) combinant les modifications (A) et (B)

J'ai appliqué le procédé officiel en épuisant pendant 2 heures par 300cc de chloroforme.

DOSAGE UNIQUE.

1er	épuisement	1 gr. 788
2e	—	0 gr. 054, après correction
3e	—	0

La richesse accusée est ici de 1 gr. 842 %, *après deux épuisements.*

CONCLUSION. La modification (C) n'améliore pas le procédé officiel.

MODIFICATION (D) des quantités d'eau et de magnésie triturées avec la poudre.

J'ai trituré 15 gr. de poudre avec 20 gr. de magnésie et une q. s. d'eau, soit 60cc, pour avoir une bouillie fluide. J'ai laissé en contact 2 heures, après une demi-heure d'agitation continuelle. Puis j'ai terminé le dosage comme l'indique le Codex.

DOSAGE UNIQUE.

épuisement unique 1 gr. 439 %.

Le titre trouvé ici est notablement inférieur à tous ceux précédemment notés. Je me suis rendu compte, pendant l'épuisement chloroformique, que le volume d'eau mis en œuvre empêchait le solvant de se bien mélanger à la masse, malgré les fréquentes agitations que j'imprimais au ballon. Dans ces conditions, je n'ai pas soumis à nouveau le magma à un épuisement analogue.

CONCLUSION. La modification (D) n'améliore pas le procédé officiel.

MODIFICATION (E). C'est la modification précédente, mais avec un temps de contact beaucoup plus long.

Traitant ici encore 15 gr. de poudre par 20 gr. de magnésie et 60cc d'eau, j'ai, après une demi-heure d'agitation continuelle abandonné *seize heures* au repos le mélange, avant de continuer le dosage comme l'indique le Codex.

DOSAGE UNIQUE.

épuisement unique 1 gr. 426 %.

L'eau, comme à la modification précédente, a gêné l'épuisement et je n'en ai pas opéré un second.

CONCLUSION. La modification (E) n'améliore pas le procédé officiel.

CONCLUSIONS. Parmi toutes ces modifications apportées à des points quelconques du dosage officinal, on ne peut rien retenir d'intéressant pour améliorer le procédé du Codex. Cherchant alors une méthode plus satisfaisante, j'ai essayé, parmi celles données par les Auteurs, celles qui me paraissaient le plus recommandables.

*
* *

§ II. — PROCÉDÉ CARLES (1896) (1)

Cet auteur épuise un mélange de poudre et de chaux éteinte par l'alcool chloroforme. Après évaporation, il reprend par l'eau bouillante qu'il évapore au B.-M.

(1) Voir page 9.

Voici les chiffres que j'ai trouvés :

1er dosage	2e dosage	3e dosage
4 gr. 490 %	5 gr. 290 %	4 gr. 610 %

Le résidu obtenu, qui doit être, dit l'auteur, « très blanc et d'une grande pureté *quand on a bien opéré* », fut ici très brun et nullement cristallisé. De plus les chiffres trouvés sont énormes.

J'ai alors appliqué ce procédé deux autres fois à la même poudre, mais *en purifiant, à la fin du dosage, le résidu obtenu* comme le fait faire le Codex sur la caféine de premier jet. J'ai donc repris par l'HCL au tiers, alcalinisé par l'ammoniaque et traité par le chloroforme.

L'alcaloïde alors obtenu était bien cristallisé et pourtant un peu jaune par endroits.

Voici les résultats :

	1er DOSAGE	2e DOSAGE
Procédé Carlès	3 gr. 660 %	4 gr. 250 %
après purification	1 gr. 428 %	1 gr. 440 %

CONCLUSION. Ce procédé, par cinq fois en somme, m'a donné des résultats trop élevés et des résidus chargés d'impuretés. J'en ai purifié deux, et, malgré cette modification, j'ai obtenu des chiffres inférieurs de 20 % environ à ceux que m'avait donnés le procédé officinal.

Cette méthode n'est donc pas à recommander.

*
* *

§ III. — PROCÉDÉ GORI (1913) (1)

Cet auteur épuise un mélange de poudre et de magnésie par le tétrachlorure de carbone. Après évaporation de celui-ci, il reprend par l'eau bouillante.

(1) Voir page 16.

Voici les chiffres que j'ai trouvés :

1er dosage	2e dosage	3e dosage
1 gr. 560 %	1 gr. 602 %	1 gr. 830 %

Les produits obtenus furent plus jaunes que ceux donnés par le procédé du Codex, surtout au 3me dosage. La reprise par l'eau bouillante est difficile.

CONCLUSION. Cette méthode donne des produits moins beaux et des chiffres plus faibles qu'en employant le procédé officinal. Et puis, il faut épuiser douze heures consécutives par le tétrachlorure de carbone.

Ce n'est donc pas un mode de dosage pratique.

*
* *

§ IV. — PROCÉDÉ POWER ET CHESNUT (1919) (1)

Ces auteurs épuisent la poudre par l'alcool, traitent ensuite par la magnésie le liquide extractif et reprennent par l'eau. L'épuisement final se fait au chloroforme.

Voici les chiffres que j'ai trouvés :

1er dosage	2e dosage	3e dosage
1 gr. 950 %	1 gr. 830 %	1 gr. 920 %

Les résultats sont ici de l'ordre de ceux que donne la méthode officielle. Les produits obtenus sont blancs et cristallisés. *Le mode opératoire est commode.*

Les auteurs n'avaient point fixé de durée d'épuisement, puisque leur méthode est générale et que la durée de l'épuisement peut dépendre de la nature et de l'état de la drogue. L'épreuve au réactif de Dragendorff sur le résidu d'évaporation d'un peu de liquide extracteur (1) fut négative après *cinq*

(1) Voir page 17.

(1) J'ai prélevé 2 à 3cc du liquide d'épuisement, au début du siphonnage, donc de la liqueur la plus riche possible.

heures d'épuisement. Pendant ces cinq heures, une quinzaine de siphonnages — vu la grandeur du Soxhlet — avaient eu lieu et j'avais garni le Soxhlet avec 150cc d'alcool à 90°.

L'épuisement chloroformique est complet par 6 fois 25cc de chloroforme, car j'ai effectué sans résultat un septième épuisement. *Au cours de mes essais, je n'ai jamais eu d'émulsion.* C'est le gros avantage que présente ce procédé sur celui du Codex. Il donne en une seule fois un titre alcaloïdique qu'on ne peut avoir qu'en appliquant deux fois de suite à la même poudre le procédé officiel.

Il semble donc bien que pour le dosage de la caféïne dans la poudre, cette méthode soit tout à fait recommandable. Nous verrons qu'elle n'est pas applicable au titrage de l'extrait.

Voici le mode opératoire détaillé que j'ai suivi :

Introduire dans l'allonge d'un soxhlet de moyenne grandeur le poids correspondant à 10 gr. de poudre de Cola sèche et passée au tamis n° 45 ; garnir le ballon par 150cc. d'alcool à 90° et monter l'appareil sur un B.-M. Siphonner pendant cinq heures. Transvaser dans une assez grande capsule à fond rond l'alcool d'épuisement et y joindre 5cc d'alcool à 90° qui auront servi à rincer le ballon. Ajouter 10 gr. de magnésie calcinée délayée dans 100cc d'eau distillée. Evaporer lentement ce mélange au B.-M. jusqu'à obtention d'une masse à peu près sèche qu'on délaie ensuite dans 125cc d'eau environ.

Jeter sur un filtre à plis et laver le résidu à l'eau bouillante jusqu'à obtention d'un volume total de 250cc comme filtratum. Ajouter 10cc de SO^4H^2 au 1/10 et faire bouillir une demi-heure.

Après refroidissement, filtrer au-dessus d'une grande ampoule à décantation et rincer le filtre par 10cc. de SO^4H^2 à 0 gr. 50 %. Epuiser par 6 fois 25cc de chloroforme de la façon suivante : agiter 2 fois (25 secousses) chaque portion de chloroforme à 5 minutes d'intervalle et soutirer après 10 minutes de repos. Il n'y a ainsi pas de chances d'émulsion, si les secousses ne sont pas trop violentes.

Réunir les liqueurs chloroformiques et les laver par 5cc de KOH à 1 %. Décanter le chloroforme et laver la solution alcaline par 2 fois 10cc de chloroforme. Distiller en deux fois les liqueurs chloroformiques dans un Erlenmeyer taré de 200cc. Coucher

le vase dans une étuve à 100° pendant 3 heures et peser après 10 minutes d'exsiccateur (1).

(1) *Remarque.* — MODIFICATION personnelle de la méthode Power et Chesnut.

J'ai pensé remplacer le Soxhlet par l'appareil extracteur de Kumagawa et Sito. Au bout de 4 heures, l'épuisement était complet (contrôle par le réactif de Dragendorff). Puis j'ai terminé normalement.

Voici les chiffres obtenus :

1er dosage	2e dosage
2 gr. 430 %	2 gr.380 %

CONCLUSION. — Le résidu ainsi obtenu était d'un blanc un peu sale et n'était pas cristallisé .Les alcaloïdes sont ici souillés par des matières étrangères qui sont entrainées à cette température assez élevée d'épuisement (plus de 80°) et les résultats obtenus sont trop forts. Il faut donc appliquer cette méthode comme l'ont indiqué les auteurs et on obtiendra ainsi de bons résultats.

CONCLUSIONS

Je viens d'exposer et de critiquer quelques méthodes de dosage des alcaloïdes dans la poudre de Cola. Malgré diverses modifications personnelles, le procédé du Codex n'est pas parfait ; il est délicat à appliquer par ses grandes chances d'émulsion chloroformique. Enfin il laisse une proportion notable de caféine.

La méthode de Carles est longue et elle ne fournit de produit acceptable qu'en lui adjoignant une purification du résidu. Même en opérant de cette façon ,je n'ai obtenu que des résultats trop faibles.

De même la méthode de Gori donne des résultats inférieurs et il faut épuiser douze heures de suite !

Au contraire la méthode Power et Chesnut extrait du premier coup toute la caféïne de la poudre ; elle la fournit bien cristallisée et ne m'a jamais donné d'émulsion. D'une application commode, même pour le praticien qui n'a pas à l'employer très souvent, elle sera celle que je conseille d'utiliser pour la poudre.

Quant à l'appareil extracteur de Kumagawa et Sito, au lieu du Soxhlet, il est à déconseiller, car il fournit des résultats trop élevés, avec la méthode Power et Chesnut.

CHAPITRE II

Richesse des Extraits alcooliques commerciaux

§ 1er. — DOSAGE DE QUELQUES EXTRAITS D'ORIGINE DIVERSES

Le procédé du Codex pour titrer l'extrait de Cola n'a pas subi de la part des auteurs toutes les critiques qu'ils ont lancées contre la méthode officielle de dosage de la poudre.

François (**26**) qui a étudié de très près la valeur du procédé du Codex pour l'extrait est d'avis « qu'un expert doit le suivre toutes les fois que cela est possible » Les essais comparatifs entre trois procédés [celui du Codex, la méthode de Meillère (**49**) (1), une méthode personnelle par épuisement continu] l'ont amené à conclure « qu'en somme, ils donnent les mêmes résultats, quand on les pratique avec soin ».

J'ai donc titré des extraits en suivant scrupuleusement le mode opératoire du Codex. Toutefois quelques-uns d'entre eux ont été également soumis à la méhode de François. Je ferai remarquer d'ailleurs que cette méthode est plus longue que l'officielle [il m'a fallu lessiver *cinq heures* au Soxhlet le mélange sec (magnésie + cola) avant d'avoir une épreuve négative au réactif de Dragendorff]. De plus la caféine ainsi obtenue est moins belle que celle donnée par le procédé du Codex. Elle contient quelques matières étrangères qui la colorent sensiblement. Voilà peut-être la raison qui fait que la méthode de François m'a donné des résultats très légèrement supérieurs.

J'ai titré onze extraits différents ; les quatre premiers viennent d'officines et leur date de fabrication doit être assez

(1) Voir page 13.

ancienne. Les sept autres sont récents ; je les ai reçus directement d'usines de produits pharmaceutiques. Le tableau suivant donne les titres trouvés :

ORIGINE	N°s	PROCÉDÉ DU CODEX	MÉTHODE DE FRANÇOIS
OFFICINES	1	10 gr. 125 %	
	2	6 gr. 520 %	6 gr. 625 %
	3 (altéré moisi)	2 gr. 877 %	
	4	7 gr. 943 %	
USINES	5	8 gr. 890 %	9 gr. 278 %
	6	9 gr. 575 %	
	7	10 gr. 504 %	10 gr. 623 %
	8	10 gr. 692 %	10 gr. 749 %
	9	9 gr. 818 %	
	10	9 gr. 890 %	
	11	9 gr. 723 %	

La majeure partie des extraits examinés ont donc un titre satisfaisant, surtout ceux qui proviennent d'usines et qui ont été récemment fabriqués.

Les Extraits n°s 7 et 8 méritent une mention particulière : ils m'ont été fournis par un de mes aimables correspondants,

qui dirige à Lyon le laboratoire d'essais d'une importante fabrique de produits pharmaceutiques. Voici ce qu'il m'a écrit à leur sujet :

« L'un — le n° 7 — a été fabriqué selon le Codex 1908 et le « second — le n° 8 —, selon le supplément de 1920. Vous « pourrez observer la différence d'aspect. Mais, ces deux « extraits ayant été obtenus avec une même noix de cola, vous « pourrez vous rendre compte que leurs titres alcaloïdiques « sont très voisins, sinon identiques ».

Mon excellent confrère a raison ; ces deux extraits, particulièrement riches en caféine, ont en effet la même teneur.

*
* *

§ II. — ESSAI DE DOSAGE DE L'EXTRAIT PAR LA MÉTHODE POWER ET CHESNUT

Les bons résultats que m'avait donnés la méthode Power et Chesnut pour la poudre de Cola m'ont incité à l'appliquer à l'extrait alcoolique.

J'ai donc introduit dans l'allonge d'un petit Soxhlet, 3 gr. d'extrait environ *sans lui faire subir aucun traitement préalable*. Puis j'ai lessivé à l'alcool à 90°.

Une épreuve au réactif de Dragendorff ayant été négative après une heure et demie, je fus surpris d'une telle rapidité d'épuisement, vu la solubilité très relative de la caféine dans l'alcool (1).

Je recommençais alors une tentative d'épuisement analogue sur une nouvelle prise d'essai et je prélevais de l'alcool au début du premier siphonnage ; ce liquide aurait dû être très riche. L'essai au réactif de Dragendorff fut négatif. Je ne continuais donc pas ces deux dosages, puisque, dans ces conditions, aucune trace de caféine n'était entraînée.

J'appliquais alors cette méthode, sur un extrait préparé de la façon suivante, avant de l'introduire dans le Soxhlet : 3 grammes d'extrait furent traités au mortier de verre et *fine-*

(1) La caféine est soluble dans 110 parties d'alcool à 95° et 40 parties d'alcool à 80°

ment divisés avec 5 grammes de pierre ponce fine préalablement calcinée et lavée avec soin à l'alcool.

Au premier siphonnage, une épreuve au réactif de Dragendorff fut fortement positive ; les épreuves faites ensuite toutes les heures ont montré qu'il fallait lessiver *trois heures* pour ne plus entraîner d'alcaloïde.

La méthode terminée normalement m'a donné une teneur en caféine de 5 gr. 357% seulement pour l'extrait mis en œuvre. L'alcaloïde obtenu était sensiblement blanc et bien cristallisé.

C'était l'extrait n° 5 (1) qui accusait par

le procédé du Codex	8 gr. 890 %
le procédé François	9 gr. 278 %
le procédé Power et Chesnut ...	5 gr. 357 %

CONCLUSION. La méthode de Power et Chesnut ne peut pas être utilisée pour le dosage de la caféine dans l'extrait, car elle donne des résultats trop faibles.

(1) Voir page 78.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° La méthode officielle de dosage de la poudre de Cola ne parait pas donner la totalité de la caféine au premier essai. Il faudrait la compléter par un second dosage analogue, effectué sur la poudre déjà traitée ; ce serait une façon de faire un peu étrange. Ce second titrage récupérerait ainsi environ 5 % d'alcaloïde.

J'ai essayé d'apporter quelques modifications personnelles à ce procédé. Mais aucune ne l'a amélioré, que ce soit une augmentation de volume du chloroforme, ou une augmentation du temps d'ébullition chloroformique, ou la conjugaison de ces deux modifications, ou une augmentation des quantités d'eau et de magnésie, le temps de contact avec la poudre étant également variable.

Parmi toutes les autres méthodes de dosage *de la poudre* que j'ai étudiées, je ne retiens que la méthode Power et Chesnut qui donne d'excellents résultats et qui me parait tout à fait recommandable.

2° L'extrait alcoolique de Cola qu'on trouve en droguerie possède généralement un titre légal en caféine. Celui qui est conservé dans les officines est parfois moins riche, ce qui peut être dû à son ancienneté.

Pour se rendre compte de la richesse d'un extrait de Cola en caféine, il suffit de le titrer comme l'indique le Codex. Ce procédé de dosage est excellent. On peut aussi employer la méthode François [comme le conseille Astruc (1) dans son *Traité de Pharmacie Galénique*]; mais la caféine, ainsi obtenue est un peu colorée. La méthode Power et Chesnut n'est pas applicable à l'extrait.

Je n'ai eu malheureusement à ma disposition qu'un extrait de Cola commercial, obtenu suivant le supplément du Codex de 1920. Il était particulièrement riche en caféine, transparent et d'un maniement commode, vu son homogénéité.

3° J'ai pu me rendre compte dans cette étude que le principe actif d'une drogue se comporte différemment vis-à-vis des solvants organiques quand on le dose dans le végétal desséché

ou dans la forme pharmaceutique si courante qu'est l'extrait. C'est donc que les agents physiques, comme la lumière et la chaleur, qui exercent leur action sur l'alcaloïde pendant l'obtention de l'extrait, en modifient presque sûrement l'état. Et n'est-il pas permis de penser que l'action thérapeutique s'en trouve modifiée ? Nous savons tous que les antipyrétiques et les analgésiques, comme le pyramidon, l'antipyrine et l'aspirine ont leur action exaltée et rendue plus rapide quand on les associe à la caféine. On pourrait donc songer, en pharmacie, à employer, au lieu de l'alcaloïde, les poudres végétales qui, comme la Cola, en contiennent. Mais obtiendra-t-on alors un effet analogue sur l'organisme ?

C'est en posant cette question aux Thérapeutes et leur laissant le soin de la résoudre, que je terminerai ce modeste travail, remerciant encore tous ceux qui, MAITRES, PARENTS et AMIS, m'ont aidé de leurs conseils et prodigué leurs encouragements.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1 Astruc A. Traité de pharmacie galénique. Paris, Maloine 1921, Pages 276 et suivantes.

2 Azadian A. *L'acide silicotungstique appliqué au dosage de la caféine.*
Bull. de la Soc. chimiq. [IV], T. 34, P. 1519, 1922, d'après Bull. de la Soc. chimiq. de Belgique, T. 31, P. 15-18, 1-1922.

3 Bamberger *Une nouvelle méthode de dosage des alcaloïdes des quinquinas.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 23, P. 507, 1921, d'après Chem. Zeïtung, T. 24, P. 223, 1920.

4 Beuttner A. *Essai des Extraits et des teintures.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 19, P. 441, 1904, d'après Schweiz-Wochenchr. f. Chem. u. Pharm., T. 42, P. 57-63, 1904.

5 Bordier R. *Dosage des principes actifs dans les drogues servant à obtenir les extraits alcooliques à 70°.*
Thèse de doctorat en Phie, P. 10-30, Montpellier 1921.

6 Carles P. *Pharmacologie des Kolas. Titrage et formes pharmaceutiques.*
Rép. de Phie, [3], T. 8, P. 337, 1896.

7 Carles P. 385.

8 Carles P. Loco citato. P. 386.

9 Chevalier *Nouvel alcaloïde contenu dans la rac. de valériane*
Rép de Phie [3], T. 19, P. 161, 1907, d'après Cte R. Acad. des Sciences du 21 janvier 1907.

10 Daels *Dosage des oxyméthylanthraq. libres et combinées dans le Cascara Sagrada.*
Rép. de Phie [3], T. 25, P. 398, 1913, d'après Bullet. de l'Acad. de Méd. Belge, P. 350, 1913.

11 Daels. *Déterminat. quantitat. des oxyméthyl. purgat.*
Rép. de Phie [3], T. 32, P. 141, 1920, d'après Jal de Phie de Belgique du 2 novembre 1919.

12 Daels. *Action purgat. des drog. contenant des principes anthraq.*
Mémoire présenté à l'Acad. de Méd. Belge, le 30 Avril 1921, anal. in Rép. de Phie [3], T. 33, P. 211, 1921.

13 Daels. *Nouvelle méthode de dosage pour les alcal. du quinquina.*
Rép. de Phie [3], T. 24, P. 409, 1912, d'après Jal. de Phie d'Anvers du 31 Juillet 1912.

14 Dekker *Déterminat. quantitative de quelques constituants de la Cola.*
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 5. P. 319. 1902. d'après Pharmaceut. Weekblad, Amsterdam, T. 39, P. 741-749, 1902.

15 Delacour. *Dosage de la caféine dans les végétaux.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 4, P. 490, 1896.

16 Denigès G. *Recherche de la quinine dans l'organisme à l'aide de ses propriétés fluorescentes.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 17, P. 505, 1903.

17 Denigès G. *Dosage fluoroscopique de la quinine.*
Bullet. de la Soc. de Bordeaux, P. 101, 1904.

18 Denigès G. *Réaction fluoroscopique de quelques alcaloïd. du quinquina.*
Bullet. de la Soc. de Bordeaux, P. 385, 1909.

19 Desvignes *Note sur le dosage de la caféine dans la Cola.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 2, P. 20, 1910.

20 Dichgans H. *Recherches comparées sur les Méthodes des diverses Pharmacopées utilisées pour le dosage du rhizôme d'Hydrastis et des médicaments dérivés.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 10, P. 238, 1914, d'après Inaugural Dissertation, Université de Berne.

21 Dohme et Engelhart. *Composition chimiq. du Cascara.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 8, P. 405, 1898, d'après Jal. Amer. Chem. Soc., T. 20, P. 534, 1898.

22 Dohme et Engelhart. *Les noix de Cola.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 3, P. 445, 1896, d'après Amer. Jal. of Pharm.

23 Dufilho E. *Dosage volumétriq. du quinquina et de ses préparat. galéniq.*
Bullet. de la Soc. de Bordeaux, P. 53, 1914.

24 Eschenburg H. *Dosage des alcal. dans l'écorce de Cinchona Succirubra.*
Rép. de Phie [3], T. 8, P. 215, 1896, d'après Apothek-Zeïtung, P. 147, 1896.

25 Dr Florence. *Dosage des quinquinas.*
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 13, P. 365, 1906

26 François M. *Notes de laboratoire sur le dosage de la caféine dans les préparat. de Cola et en particulier dans le granulé.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 8, P. 411-423, 451-459, 1913.

27 Galavielle et Christol. *La Scilla autumnalis. Etude chimique de ses principes actifs.*
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 29, P. 29-31, 1922.

28 Georges. *Sur le dosage de la caféine.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 4, P. 58, 1896.

29 Gomberg. *De l'action du Réactif de* Wagner *sur la caféine et d'une nouvelle méthode de dosage de cet alcal.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 4, P. 372, 1896.

30 Gordin H. et Prescott B. *Sur l'iodhydrate de pentaiodure d'hydrastine et sur le dosage du rhizôme d'hydrastis canad.*
Bullet. de la Soc. Chimiq., T. 24, P. 353, 1900, d'après Arch. de Pharmac., T. 237, P. 439.

31 Gori G. *Dosage de la caféine dans la noix de Cola.*
Rép. de Phie [3], T. 26, P. 171, 1914, d'après Bollettino chim. farmaceut., P. 891, 1913.

32 Goris A. et Vischniac Ch. *Sur les alcaloïdes de la valériane.*
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 28, P. 493, 1921, d'après Cte R. Acad. des Sc. (172), n° 17, P. 1059, 1921.

33 Grandval et Lajoux. *Titrage des quinquinas.*
Jal. de Phie et de Chie [5], T. 38, P. 99, 1893.

34 Haubensack. *Dosage des quinquinas.*
Rép. de Phie [3], T. 4, P. 468, 1892

35 Havasse. *Comparaison des diverses préparat. de quinquina au pt. de vue de leur teneur alcaloïd.*
Rép. de Phie [3], T. 9, P. 101, 1897, d'après Jal. de Phie de Liège, Janvier 1897.

36 Heckel E. *Les Kolas Africains. Etude pharmacologique*, 1893, P. 171 et suivantes.

37 Hooper A. Jowett. *Compos. chimiq. de l'écorce dite Cascara Sagrada.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 21, P. 552, 1905, d'après Jal. of the Chem. Soc., T. 88, P. 192, 1905, Ex Amer. Pharm. Assoc., T. I, P. 24, 1904.

38 Jean J. *Les préparat. pharmaceut. à base de noix de Cola.*
Rép. de Phie [3], T. 8, P. 49, 1896.

39 Kopaczewski. *Le principe toxique de la scille.*
Rép. de Phie [3], T. 27, P. 10, 1915, d'après Cte Rendu Acad. des Sciences du 15 Juin 1914.

40 Kruysse P. J. *Sur le dosage de la quinine dans le quinquina*
Jal. de Phie et de Chie [7], P. 305, 1913, d'après The Chemist and Druggist, T. 82, P. 2, 1913.

41 Kursteiner C. *Sur le dosage des alcal. totaux dans le quinquina.*
Rép. de Phie [3], T. 6, P. 73, 1894, d'après Schweiz. Wochensch. f. Chem. und Pharm., T. 30, P. 473, 1892.

42 Lawall C. H. *Essai de la noix de Cola.*
Rép. de Phie [3] T. 9. P. 369, 1897 d'après Amer. Jal. of Pharmac. P. 350, 1897.
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 19, P. 482, 1904.

43 Léger E. *Note sur l'essai de quelques drog. simples (quinquina).*

44 Lenci. *Sur une nouvelle méthode de dosage des alcal. dans le quinquina.*
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 23, P. 179, 1916.

45 Lenz W. *Détermination des alcal. dans l'écorce de quinquina*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 11, P. 180, 1900, d'après Zeït. An. Ch., T. 38, P. 141-154, 1899.

46 Leprince. *Principe actif du Cascara.*
C. R. Acad. des Sciences, T. 115, P. 286, 1892.

47 Matolcsy N. *Dosage des alcal. dans l'écorce, l'extr. et la teinture de quinquina.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 24, P. 316, 1906, d'après Pharm. Post, T. 39, P. 345-347, 1906.

48 Maurin. *Le dosage des composés oxyméthylanthraq. dans les drogues qui les renferment.*
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 28, P. 373, 1921.

49 Meillère G. *Essais des préparations de Cola.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 5, P. 438, 1912.

50 Meillère G. *Dosage de la caféine dans le saccharure granulé et dans l'ext. de Cola.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 22, P. 18, 1920.

51 De Myttenaere F. *Dosage des alcaloïd. dans l'écorce de quinquina et dans ses préparat.*
Rép. de Phie [3], T. 14, P. 218, 1902.

52 Panchaud. *Dosage des alcal. dans les drogues simples.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 19, 1904.
Dosage de la Cola. Loco citato, P. 261.

53 Panchaud. *Dosage de l'hydrastis.* Loco citato. P. 262.

54 Panchaud. *Dosage du quinquina.* Loco citato, P. 259.

55 Ployart L. et Vallée C. *Contribut. à l'étude du dosage des quinquinas.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 7, P. 118, 1913.

56 Portes L. *Rapport sur l'unificat. des méthodes d'analyse des quinquinas.*
Union Pharmaceut., P. 402, 1900.

57 Pouchet et Chevalier. *Pharmacologie et Pharmacodynamie de la valériane.*
Rép. de Phie [3], T. 16, P. 91, 1904.

58 Power F. B. et Chesnut V. k. *Dosage de la caféine dans les végétaux.*
Rép. de Phie [5], T. 32, P. 111, 1920, d'après Jal. of Amer. Chem. Soc., P. 1298, 1919.

59 Richter *Titrage volumétriq. des quinquinas.*
Rép. de Phie [3], T. 25, P. 180, 1913, d'après Druggist Circular, P. 68, 1913.

60 Robertson P. W. *Dosage des alcal. dans le quinquina.*
Rép. de Phie [3], T. 17, P. 468, 1905, d'après Merck's Report, P. 278, 1905.

61 Rupp E. et Seegers K. *Indicateurs pour le titrage des alcal. des quinquinas.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 26, P. 410, 1907, d'après Apot. Zeït., T. 22, P. 748-750, 1907.

62 Ruyden. *Essai sur la racine de valériane.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 17, P. 396, 1918, d'après Svensk farm. Sidskrift, n° 31, P. 525, 1917.

63 Siedler. *Alkaloïdbestimmung in Drogen.*
Speziell Theil., Schweiz. Wochenschr. f. Chem. und Pharm., P. 512-515, 523-527, 532-536, 569-573, 585-588, 1903.

64 Stoeder. *Dosage des alcal. dans l'ext. d'hydrastis.*
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 5, P. 77, 1902.

65 Tardy *Sur les préparations du quinquina.*
Jal. de Phie et de Chie [5], T. 29, P. 447, 1894.

66 Dr Trifon Ugarte. *Nouvelle méthode de dosage de la caféine dans les végétaux.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 24, P. 387, 1921.

67 Tshirsch. *Essai des drogues à oxyméthylantr. du groupe de la Rhubarbe.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 20, P. 112, 1904, d'après Pharm. Post., P. 223-249-265, 1904.

68 Tshirsch. Schweiz. Wochenschr. f. Pharm., T. 42, P. 456, 1904.

69 Vigneron. *Dosage de la quinine dans les quinquinas.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 21, P. 180, 1905.

70 Vigneron. *Contribut. à l'étude des quinquinas. Dosage de la quinine. Dosage des alcal. totaux au pt de vue pratique.*
Jal. de Phie et de Chie [7], T. 3, P. 103, 1911.

71 Warin. *Sur le dosage des princip. actifs de la poudre de Cascara.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 22, P. 12, 1905.

72 Warin. *Dosage colorimétr. des oxyméthylant. sans appareil spécial.*
Jal. de Phie et de Chie [6], T. 21, P. 259, 1905.

73 Warin. *Dosage des alcal. de la noix de Cola.*
Jal. de Ph^ie^ et de Ch^ie^ [6], T. 15, P. 373, 1902.

74 Warin. *Dosage des alcal. totaux dans les quinquinas.*
Bullet. de l'Assoc. des Docteurs en Pharm. de France, T. 2, P. 49, 1903.

75 Wattiez N. *L'acide silico-tungstiq. appliqué au dosage de l'hydrastine dans l'hydrastis canad. et les préparat. galéniq. qui en dérivent.*
Jal. de Ph^ie^ et de Ch^ie^ [7], T. 23, P. 98, 1921, d'après Jal. de Ph^ie^ de Belgique, T. 2, P. 817, 1920.

76 Weiss. Essai de la caféine dans le Cola.
Bullet. des Sc. Pharmacolog., T. 10, P. 188, 1904, d'après Zeitschr. Allgem. Osterr. Apothek-Verein, Wien, N° 8, 1904.

77 Yvon. *Etude sur le vin de quinquina.*
Jal. de Ph^ie^ et de Ch^ie^ [6], T. 16, P. 151 1902.

Vu et permis d'imprimer,
Montpellier, le 21 Décembre 1922.
Le Recteur, J. COULET.

Vu et bon à imprimer.
Montpellier, le 20 Décembre 1922.
Le Président de la Thèse,
A. ASTRUC.

Vu et Approuvé.
Montpellier, le 21 Décembre 1922.
Le Doyen de la Faculté,
G. MASSOL.

IMPRIMERIE DES MUTILÉS. — TOURS.